UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 20

LE CYCLOPHOSPHAMIDE

dans le

Traitement de certaines affections cancéreuses et des Hémopathies malignes

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1962

PAR

Michel SUSPÈNE

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président*
MOREL
MARQUÈS
MONNIER
BRU, *Suppléant.*

Assesseurs

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1962

LE CYCLOPHOSPHAMIDE
DANS LE TRAITEMENT
DE CERTAINES AFFECTIONS CANCÉREUSES
ET DES HEMOPATHIES MALIGNES

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	MM.	Lazorthes.
1er ASSESSEUR		Blanc.
2e ASSESSEUR		Cadenat E.
DOYENS HONORAIRES.		Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut. Vallois, Clermont, Nanta, Ducuing, Tapie, Delas, Riser, Soula.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale.	MM	Mériel,
Clinique médicale.		Gadrat.
Clinique chirurgicale et Gynécologie.		Fabre (P.).
Clinique chirurgicale et du Cancer.		Grimoud
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		Virenque.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.		Bazex.
Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		Morel.
Clinique des maladies des voies urinaires.		Lhez.
Clinique médicale infantile et Puériculture.		Sorel (R.).
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		Géraud.
Clinique obstétricale.		Guilhem.
Clinique odonto-stomatologique.		Cadenat (E.).
Clinique ophtalmologique. . . .		Calmettes.
Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale.		Calvet.
Clinique traumatologique des membres.		Rieunau.
Accouchement et Obstétricie sociale.		Pontonnier.
Anatomie.		Lazorthes
Anatomie appliquée.		Poulhès.
Anatomie pathologique.		Fabre (J.).
actériologie, Hygiène, Médecine sociale.		Andrieu
Chimie biologique.		Valdiguié (P.).
Electro-radiologie.		Marquès
Embryologie.		Broussy.
Histologie.		Bimes.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.		Darnaud.
Médecine légale et du Travail		Planques.
Médecine sociale.		Bounhoure.
Parasitologie.		Bouisset
Pathologie chirurgicale.		Dambrin.
Pathologie générale et Médecine expérimentale.		Sendrail
Physico-Chimie.		Auvergnat
Physiologie.		Laporte (Y.).
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		Baisset.
Physique biologique et médicale.		Bugnard.
Propédeutique médicale		N...
Thérapeutique		Dardenne.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie gén. et comparée. .	MM.	Coulouma.
Pathologie médicale.		Laporte J.
Bactériologie.	Mme	Enjalbert.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale.	MM.	Douste-Blazy
Physique médicale.		Bru.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM.	Bastide.
Anatomie pathologique		Boussou.
Anesthésiologie.		Lareng.
Carcinologie.		Estrade.
Histologie et Embryologie. . .		Planel.
Parasitologie		Ruffié (J.)
Pathologie expérimentale		Gleizes.
Physiologie.		Montastruc
—		Besson.
Physique médicale.		Commanay.

AGREGES

Médecine générale.	MM.	Monnier.
—		Ribaut.
—		Delaude.
—		Calazel.
—		Rascol.
Chirurgie générale.		Enjalbert.
—		Ficat.
—		Pasquié.
—		Souquet.
—		Sarrazin.
Dermatologie - Syphiligraphie		Dupré.
Hydrologie.		Denard.
Médecine légale		Grèzes-Rueff
Obstétrique.		Espagno.
Odonto-stomatologie.		Cadenat (H.)
Pédiatrie.		Bardier (A.)

AGREGES LIBRES

Anatomie.	MM.	Thomas.
Obstétrique.		Déodati.
Oto-Rhino-Laryngologie. . . .		Claux.
Pathologie chirurgicale.		Deulafé.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique, Cryptogamie.	Mme	Dulucq-Mathou.
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle.	MM.	Bourbon.
Chimie pharmaceutique.		Blanc.
Matière médicale.		Vincent.
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie.		Caujolle.
Pharmacie galénique.		Stanislas.
Zoologie.		Roux

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M.	Couturier.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles.	Mme	Caujolle.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie.	MM.	Breuillaud.
Sciences physiques.		Pitet.
Toxicologie.		Broussy G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal.	MM.	Roche.
Secrétaire.		Berrut.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1962 N° 20

LE CYCLOPHOSPHAMIDE

dans le

Traitement de certaines affections cancéreuses et des Hémopathies malignes

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1962

PAR

Michel SUSPÈNE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY

MM. GADRAT, *Président*
MOREL
MARQUÈS
MONNIER
BRU, *Suppléant.*

Assesseurs

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve R. LION
16, Rue Lakanal, 16
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0072

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FEMME, A MON FILS

A MA MÈRE

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE ET A CELLE DE MA FEMME

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GADRAT

Professeur de Clinique médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux, avec toute notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a donné.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professseur MOREL

Professeur de Clinique des Maladies de la Tuberculose
et de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il a fait preuve de la plus grande bienveillance à notre égard en nous accueillant dans son Service et en nous initiant à la Pneumo-Phtisiologie.

En témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur MARQUÈS

Professeur d'Electro-Radiologie
Directeur du Centre régional anticancéreux

Que nous remercions d'avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse. C'est dans son Service que nous avons trouvé une bonne part des éléments nécessaires à l'élaboration de ce travail.

Monsieur le Professeur MONNIER

Professeur Agrégé de Médecine générale
Médecin des Hôpitaux

Qui a été pour nous un exemple précieux à la Faculté et à l'Hôpital, où nous avons pu apprécier auprès des malades ses qualités de Médecin et de Maître.

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail et dirigé dans son élaboration.

Monsieur le Professeur BRU

Professeur à la Faculté

Que nous remercions des judicieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur BAZEX

Professeur des Maladies cutanées et syphilitiques
Dermato-Vénérologue des Hôpitaux

Qui nous a aimablement fait part de son expérience.

A Monsieur le Docteur P. F. COMBES

Ancien Interne des Hôpitaux
Médecin-Résidant au Centre anticancéreux

Qui nous a apporté une aide constructive.

A Monsieur le Docteur GIRARD

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Il nous a toujours témoigné son intérêt, en particulier à des moments difficiles pour nous et pour notre famille.

Nous lui en serons toujours reconnaissant.

A Monsieur le Docteur DIRAT

Chef de Clinique à la Faculté

Nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a prodigué chaque jour, et nous tenons à l'assurer de tout notre dévouement.

Au cours de ces dernières années, la recherche dans le domaine du traitement et du diagnostic du cancer a intéressé en particulier deux domaines :

— la radiologie qui a enregistré des progrès techniques permettant une découverte et donc un traitement plus correct et toujours plus précoce des tumeurs malignes,

— la chimiothérapie : deux groupes de substances sont étudiés :

les antimétaboliques : les cellules cancéreuses dont le potentiel de régénération est très grand sont particulièrement avides de facteurs de croissance. Si ces facteurs viennent à manquer la cellule tumorale en souffrira bien avant la cellule normale. Les antagonistes de ces métabolites indispensables sont les antifoliques, les antipurines, les antipyrimidines, les antagonistes de certains acides aminés.

les antimitotiques : leur action s'exerce sur la division mitotique de la cellule cancéreuse.

Dans ce groupe on trouve :

— la colchicine et ses dérivés, poisons du fuseau,
— les alkylants dont font partie les moutardes azotées,
— les éthylène-imines,
— les esters sulfoniques,
— les di-époxydes.

Tous ces médicaments sont dits radiomimétiques parce que comme les radiations ionisantes ils agissent par phénomène de pontage au niveau des chromosomes : pontages directs pour les radiations ionisantes par l'intermédiaire d'un radical pour les agents chimiques (35).

Le Cyclophosphamide ne rentre exactement dans aucun de ces groupes : c'est en effet une moutarde azotée faisant partie des alkylants et donc des antimitotiques, mais qui n'agit qu'en présence d'un enzyme contenu dans la cellule cancéreuse.

Signalons seulement qu'à côté des agents chimiothérapiques du cancer se trouvent aussi des hormones (corticostéroïdes et androgènes), des antibiotiques étudiés surtout au Japon et d'autres substances classées à part comme le nitrofurazone.

Du point de vue de l'efficacité cependant le traitement du cancer reste avant tout du domaine de la chirurgie quand la tumeur est assez localisée pour que son extirpation laisse espérer une guérison et qu'il s'agit d'une forme peu évolutive, ou de la radiothérapie si la lésion prolifère rapidement.

Insistons sur le fait qu'en matière de traitement du cancer la chimiothérapie en général et le cyclophosphamide en particulier ne peuvent prétendre à

une guérison de la maladie. On ne peut obtenir qu'un ralentissement de la croissance des tumeurs ou des rémissions parfois de longue durée mais toujours temporaires. Il est donc illogique et dangereux d'entreprendre d'emblée un traitement uniquement cytostatique sur des tumeurs restant dans le champ d'action des moyens désormais classiques tels qu'avant tout la chirurgie et la radiothérapie sous toutes ses formes.

Nous n'avons pu et nous ne pouvons encore traiter par le cyclophosphamide seul que des malades dont le cancer est déjà très évolué. Il peut s'agir :

— d'un envahissement métastatique traité ou non par les moyens autres que chimiothérapiques,

— d'une forme à localisations multiples d'entrée,

— ou d'une maladie de système.

L'observation de ces préceptes entraîne l'emploi du cyclophosphamide dans des conditions particulièrement défavorables pour tout autre mode de traitement.

Il est aussi possible d'utiliser le cyclophosphamide en association avec d'autres traitements :

— avec la chirurgie, surtout depuis que Kallenbach a prouvé que l'endoxan n'empêchait pas la cicatrisation des plaies si le produit est administré avant et après l'intervention pour éviter les récidives et diminuer l'évolutivité de la tumeur (27).

— avec la radiothérapie : cette combinaison semble limitée du fait de l'agressivité des deux moyens sur les tissus générateurs des éléments sanguins. Nous verrons qu'il n'en est pas toujours ainsi. L'as-

sociation aurait l'avantage de potentialiser l'action des radiations ionisantes.

Au cours de ce travail, portant sur 133 observations, par résultat favorable nous entendons toute rémission importante dans l'évolution de l'affection, toute disparition ou régression manifeste des lésions. L'amélioration uniquement subjective sera signalée comme telle *.

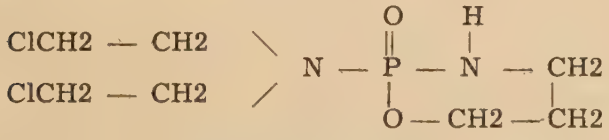
---

* Le Cyclophosphamide, sous le nom d'Endoxan, est fabriqué par le laboratoire ASTA, représenté en France par le laboratoire ANDRÉ LUCIEN. Nous tenons à remercier ce laboratoire, qui nous a fourni toute la documentation qui nous a été nécessaire.

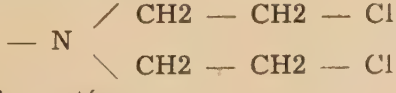
En 1948, Gomori remarqua que les cellules cancéreuses comme toutes les cellules à croissance rapide contenaient un enzyme, la phosphamidase en quantité importante (24).

Druckrey, en 1952, mit au point dans le traitement du cancer de la prostate une forme de transport du diéthylstylboestrol par l'adjonction de deux molécules d'acide phosphorique. L'esther diphosphorique du diéthylstilboestrol ainsi obtenu ne se transformait en forme active qu'au contact de la cellule cancéreuse lorsque celle-ci, par sa phosphamidase libérait l'hormone.

L'utilisation des propriétés alkylantes des moutardes à l'azote était considérablement gênée par les effets secondaires de ces drogues sur les tissus sains. Aussi Arnold, Bourseaux et Brock (3, 4), essayèrent-ils d'utiliser l'idée de Druckrey et en 1957 ils parvinrent à réaliser le CYCLOPHOSPHAMIDE esther phosphamidique cyclique des moutardes azotées du groupe des diamides monoesthers, numéro d'essai B 518, nom commercial Cytoxan ou Endoxan.



le radical bis (β chloréthyl) amine



représente la moutarde azotée.

La combinaison du groupe phosphoryl électronégatif à l'azote du groupement bis (β chloréthyl) amine chargé positivement amène une diminution de la basicité de l'atome d'azote. Ceci a pour conséquence un blocage de l'activité des groupes β chloréthyl qui lors de la libération des atomes de chlore se transforment en radicaux éthylène-imoniums alkylants (Truhaut) (46).

Le cyclophosphamide actif seulement au niveau de la cellule tumorale ou plus exactement au niveau de la cellule possédant la phosphamidase est également inactive in vitro. La haute concentration de la drogue dans le tissu cancéreux primitif ou métastatique a été prouvée par Bolt qui a utilisé un cyclophosphamide porteur de tritium marqué (9). L'injection d'endoxan ainsi radioactif a été faite à trois malades agoniques atteints de cancer des bronches. A l'autopsie, la radioactivité, de loin la plus intense, se trouvait dans la tumeur primitive et dans les métastases.

La première phase de transformation du corps selon Brock consiste dans l'ouverture de la chaîne cyclique avec libération d'un phosphamide non cyclique responsable des effets chimiothérapiques.

Expérimentalement, aussi bien qu'en thérapeutique, les auteurs américains ont employé des doses fortes de produit, chaque injection étant séparée de la suivante par une semaine ou plus. Ce mode de traitement semble d'ailleurs très efficace, plus peut-être que notre posologie sur laquelle nous reviendrons. Philips et Sternberg ont ainsi remarqué la fréquence des lésions vésicales et rénales : ulcération de la paroi vésicale, nécrose de l'épithélium, nécrose et ulcération du tube contourné accompagné d'une diminution notable du volume urinaire. Or,

une activité phosphamidasique a pu être localisée dans l'épithélium même de la paroi vésicale. Cette présence pourrait expliquer les lésions. De même les tubes rénaux tant proximaux que distaux sont le siège de l'activité phosphamidasique la plus intense de l'organisme sain. Cette activité est cependant bien moins importante que celle des cellules cancéreuses. De plus l'utilisation de diurétiques au cours des heures précédant l'injection du produit prévient facilement les lésions (38).

Deux remarques s'imposent :

— toutes les cellules de l'organisme présentant une activité phosphamidasique peuvent être à un moment les victimes d'une libération de moutarde azotée à leur niveau. Les cellules génératrices des éléments figurés du sang dont on connaît le grand pouvoir de multiplication et de régénération sont ainsi exposées en premier.

— les diurétiques pourraient être utilisés éventuellement chez les sujets traités sachant bien que, comme le dit Philips, les risques de lésion rénale seraient plus grands chez les individus déshydratés que chez ceux ayant une diurèse normale. Mais ce risque est bien moins grand avec les doses que nous employons.

Par la même méthode des composants radioactifs. Bolt, dont nous avons déjà signalé les travaux, a étudié l'élimination du cyclophosphamide : 90 minutes après l'administration du produit, l'urine contient des éléments radioactifs. Après 72 heures, 70 % de la substance marquée est éliminée.

Essais sur l'animal.

L'expérimentation sur l'animal a été faite surtout chez la souris et le rat. Lane sur la souris Black C57 a montré l'efficacité réelle du cyclophosphamide sur le carcinome mammaire, le lymphosarcome et le carcinome DS.

Venditti a prolongé considérablement la vie de souris atteintes de la leucémie L1210 par injection de cytoxan (48).

Plus récemment, Dubois-Ferrière a expérimenté sur la souris de souche AK : ces souris font spontanément une leucémie quand elles arrivent au huitième mois de leur vie. L'injection de cellules leucémiques au troisième mois de leur existence provoque une leucose aiguë mortelle en quinze jours. L'injection hebdomadaire de cyclophosphamide à la dose de 1 mg par jour a permis une prolongation de la survie une fois sur deux (20).

Le cytoxan mis au contact de cellules du sarcome de Yoshida ne modifie pas le pouvoir de multiplication ultérieur de ces cellules. C'est une preuve de l'inactivité du produit in vitro.

Toxicité.

La bonne tolérance du cyclophosphamide constitue l'un des avantages majeurs de ce composé sur

la plupart des autres agents chimiothérapiques. C'est pour ce produit que l'écart entre le seuil thérapeutique et celui de la toxicité a paru le plus grand à de nombreux expérimentateurs. La tolérance subjective est bonne et ce n'est selon Gross et Lambers que pour des doses de 200 mg intraveineux par jour que l'on peut observer des nausées, et plus rarement des vomissements. Ces auteurs recommandent l'usage de la pyridoxine pour supprimer ces petits inconvénients (25).

Ravdin constate une dépression de l'activité de la moelle osseuse apparaissant au bout de sept jours de traitement et se marquant par une leucopénie modérée. Ce serait pour lui un des éléments de l'action cytostatique elle-même (41). Burkort insiste sur la rapide et totale réversibilité de cette leucopénie qui ne confine qu'exceptionnellement à l'agranulacytose. Ultérieurement, cette action sur les organes sanguiformateurs sera régulièrement signalée.

Expérimentalement, Pliess et Fassbender, de Hambourg, ont étudié sur le rat l'action de l'endoxan à des doses très fortes et le comportement des quatre systèmes de l'hémopoïèse. Il semble que pour les leucocytes se produise une phase d'irritation avec inhibition et prolongation du temps nécessaire à la réalisation de la mitose, les granulocytes en particulier semblent gênés dans leurs déplacements. Une phase de régénération succède à l'irritation avec perturbation épisodique de la maturation (39).

Baumann et Muller ont signalé des hémorragies, hématuries surtout et hémoptysies (6). Ce fait n'est pas rencontré par Browig, Pétrides et Moncké (37). La toxicité de la drogue pour le foie a été rarement

signalée. Muller rapporte quatre cas de jaunisse mais Kapische prétend au contraire que l'endoxan est bien toléré même par les sujets porteurs de lésions hépatiques. L'expérimentation n'a jamais montré d'effet nocif sur le foie.

Baumann encore signale la fréquence des alopécies apparaissant en cours de traitement mais la repousse des cheveux commence au bout de six semaines.

Nombre total des observations : 133.

Les différentes localisations de la maladie cancéreuse étudiées ici ont été groupées de la manière suivante :

I. — *Cancer du sein :* 39.

- métastases osseuses, 10;
- nodules de perméation cutanés, 10;
- atteintes du parenchyme pulmonaire, 5;
- cas particuliers, 8;
- épanchements pleuraux et péritonéaux, 6.

II. — *Cancers de l'appareil génito-urinaire :* 21.

- ovaire, 7;
- utérus, 6;
- testicule et tumeurs génitales embryonnaires, 4;
- rein, 4.

III. — *Cancers de l'appareil digestif :* 4.

IV. — *Cancers bronchiques :* 11.

V. — *Cancers cutanés :* 5.

VI. — *Cancers de la cavité buccale, du larynx et du pharynx :* 32.

VII. — *Hémopathies et réticulopathies malignes* : 21.

— leucose lymphoïde, 2;
— lymphosarcome, 2;
— réticulosarcome, 4;
— sarcomes, 4;
— mycosis fongoïde, 2;
— maladie de Hodgkin, 7.

I. — CANCER DU SEIN

C'est dans le cancer du sein que les résultats les meilleurs ont été obtenus. Nous rapportons les observations de 39 malades que nous avons réunies en groupes correspondant aux différentes localisations des métastases.

Métastases osseuses

OBSERVATION N° 1

Mme T... Marcelle, trente-huit ans, consulte le 14 avril 1960 pour une douleur due à l'effondrement de la huitième vertèbre dorsale. Cette malade présente une tumeur du sein gauche rétractant le mamelon négligée depuis un an. Adénopathie axillaire gauche. La tumeur primitive est irradiée en six champs pour un total de 15 000 r.

A l'issue du traitement, la tumeur a partiellement diminué de volume, mais, dès le 13 août : lyse de la deuxième vertèbre lombaire, destruction partielle de la cavité glénoïde de l'articulation scapulo-humérale droite, ainsi qu'ostéose diffuse du squelette (bassin). Le traitement par l'endoxan est alors institué : 7,700 grammes seront injectés par voie intraveineuse du 22 août au 28 octobre, avec un arrêt momentané pour leucopénie. Une stabilisation des lésions se manifeste ainsi qu'une nouvelle régression de la tumeur primitive.

Le 9 janvier 1961 : Mme T... est en excellent état général, la tumeur mammaire est à peine palpable, l'adénopathie a disparu.

Squelette : la 8e vertèbre dorsale et le bassin sont sans

changement, densification et reconstitution au moins partielle de l'angle de la deuxième lombaire.

En résumé : pas d'extension du processus malin au niveau du squelette et même signes de reconstitution assez nets.

Le 13 mars, l'état est stationnaire, l'endoxan est donné à raison d'un comprimé à 50 mg par jour cinq jours par semaine.

Le 13 juin : nouvelle poussée de la maladie avec aspect floconneux de toute la colonne lombaire et douleurs importantes et diffuses.

5,200 grammes d'endoxan sont injectés. Ce deuxième traitement est bien supporté, les douleurs s'atténuent. La nouvelle stabilisation se maintient jusqu'en septembre. A ce moment, une métastase hypophysaire provoque un diabète insipide qui précipite l'évolution.

Survie : quatorze mois.

OBSERVATION N° 2

Mme B... Jeanne, trente-neuf ans, présente un épithélioma du sein gauche avec adénopathie axillaire et sus-claviculaire. Le traitement radiothérapique initial amène une régression de la tumeur et des adénopathies de mars à décembre 1960.

En janvier 1961 apparaît une lyse de la quatrième vertèbre lombaire, une atteinte coxo-fémorale ainsi qu'une réapparition de l'adénopathie axillaire. 6 grammes d'endoxan sont injectés du 1er février au 23 mars.

A l'issue du traitement, l'adénopathie axillaire a manifestement régressé, le ganglion est plus petit et plus dur.

Le 24 mai, la quatrième vertèbre lombaire semble consolidée, les lésions de la coxo-fémorale et du bassin sont en voie de récalcification.

Mais, dès juillet, des nodules de perméation apparaissent et les lésions osseuses s'accentuent. Décès à la fin octobre.

Survie : dix mois.

OBSERVATION N° 3

Mme N... Léa, quarante-six ans ; au mois d'août 1960, tumeur au sein gauche de la grosseur d'une poire, masse très dure adhérent aux plans superficiels. Adénopathie axillaire gauche. Le mois suivant, fracure spontanée avec léger déplacement de l'arc postérieur de la neuvième côte gauche.

Biopsie de la tumeur : adénocarcinome mammaire. D'août à novembre 1960 : radiothérapie à laquelle la tumeur se révèle résistante. Nouvel essai en avril 1961 : même résultat.

Juillet 1961 : à côté de la première masse siégeant dans le quadrant inféro-externe gauche a apparu un autre nodule dans le quadrant supéro-externe.

Endoxan avant et après mammectomie, qui est pratiquée le 18 août. 4,500 grammes au total.

En décembre, on ne notait pas de récidive ni d'évolution.

OBSERVATION N° 4

Mme G... Emilienne, quarante-trois ans, remarque en août 1958 une ulcération du sein gauche qu'elle néglige. Le 30 juillet 1959 elle vient à la consultation du Centre anticancéreux : la tumeur a envahi toute la glande mammaire avec adénopathie axillaire et métastase sur la troisième vertèbre lombaire. Radiothérapie. Le 1er octobre 1959, métastase de l'aile iliaque droite. Un traitement par lE 39 n'empêche pas une majoration des images lytiques du bassin.

En juillet 1960, métastase de la septième cervicale, puis du crâne. En novembre, l'état général décline lentement.

Du 17 février au 25 avril 1961 : 8 grammes d'endoxan sont injectés. L'extension de l'ostéose reste identique à elle-même, mais il y a une modification de l'intégrité des phénomènes ostéolytiques et une certaine condensation apparaît. On note une reprise spectaculaire de l'état général.

Le 6 juin 1961, le bon résultat se maintient, l'état général reste excellent.

En septembre, le processus cancéreux reprend son envahissement. Décès le 10 octobre. Survie de huit mois malgré une application très tardive de la thérapeutique.

OBSERVATION N° 5

Mme B..., après son opération en 1954 pour adénocarcinome mammaire connut une rémission de cinq ans, mais en février 1960 l'invasion cancéreuse était diffuse à tout le squelette : bassin, fémurs, colonne vertébrale et voûte cranienne.

Une première fois, l'endoxan amène une amélioration subjective, mais doit être interrompu à 1,800 gramme pour leucopénie (2 800).

Du 1er octobre au 3 décembre, 6,200 grammes sont injectés

par voie intraveineuse, avec plusieurs interruptions chez cette malade qui présenta la chute du nombre des globules blancs la plus importante qu'il nous fut donné d'observer. Le 18 octobre en effet on ne comptait que 200 leucocytes par millimètre cube ; aucun incident ne se produisit grâce à la couverture antibiotique, et la formule se reconstitua assez vite pour qu'on n'ait dû interrompre le traitement que pendant dix jours. A la suite de ce traitement, une stabilisation se produit qui dure dix mois.

En août 1961 apparition de nouvelles métastases condensantes et lytiques atteignant cette fois les côtes. Une troisième série de cyclophosphamide est cette fois inefficace et la mort survient en octobre.

OBSERVATION N° 6

Mme B..., soixante-deux ans, opérée en 1958 d'un adénocarcinome est atteinte en mai 1961 d'une ostéose diffuse rendant toute radiothérapie impossible. Elle reçoit 7 grammes du produit. L'état général s'améliore, les céphalées disparaissent. L'évolution des lésions osseuses est arrêtée jusqu'en octobre. Par la suite, le cancer résistera à toute nouvelle thérapeutique.

OBSERVATION N° 7

Mme S... Noémie, soixante-neuf ans, présentait une adénocarcinomatose trabéculaire avec diffusion métastatique osseuse. L'endoxan a chez elle amené une amélioration subjective qui ne s'est maintenue que tant qu'a duré le traitement.

OBSERVATION N° 8

Mme C..., soixante-dix-sept ans, reçut 4,800 grammes pour une tumeur maligne du sein droit avec métastases osseuses des quatrième et cinquième vertèbres dorsales et de l'axis. La lésion mammaire régressa partiellement, mais, paradoxalement les métastases s'aggravaient. Cinq mois après le premier traitement une généralisation des lésions osseuses nécessite un deuxième traitement qui fut totalement inefficace.

OBSERVATION N° 9

Chez Mme L... Marguerite, quarante-neuf ans, les deuxième et huitième côtes droites et la clavicule du même côté pré-

sentaient des images lytiques. En septembre 1960, une tumeur du sein gauche avait nécessité une opération de Haldstedt. Le traitement chimiothérapique amena une courte pause dans l'évolution de la maladie (deux mois).

OBSERVATION N° 10

Mme P... Yvonne, soixante ans, a subi l'ablation d'un sein en mai 1961. Dès le début de novembre se produisait un envahissement métastatique osseux multiple avec atteinte hépatique et cérébrale probable. Le traitement chimiothérapique institué n'empêchait pas l'exitus de se produire à la fin de ce même mois.

Ainsi sur ces dix observations d'adénocarcinome mammaire à métastase osseuse prédominante le cyclophosphamide a amené six fois une amélioration objective avec survie prolongée allant de huit à quatorze mois pour des malades dont le processus cancéreux était déjà généralisé. Trois fois la maladie marqua un temps d'arrêt dans son évolution avec amélioration subjective. Un échec complet. Les douleurs osseuses ont été presque régulièrement atténuées.

Métastases cutanées du cancer du sein

Les métastases cutanées du cancer du sein sous forme de nodules de perméation constituent une bonne indication de la chimiothérapie. La situation des lésions permet d'en suivre l'évolution au jour le jour.

OBSERVATION N° 11

Mme F... C., trente-sept ans, a subi l'opération de Haldstedt en juin 1956 pour un adénocarcinome trabéculaire du sein droit.

Mai 1959 : adénopathie axillaire droite avec nodules de perméation autour de la cicatrice d'intervention. Radiothérapie de contact : rapide disparition de la récidive.

Mars 1961 : nouveaux nodules de perméation juxta-cicatriciels dans la région axillaire droite. La biopsie confirmait la récidive d'un adénocarcinome trabéculaire. Rayons X, nouvelle rémission jusqu'en septembre : à ce moment, petit nodule dans la région axillaire moyenne. Deux mois plus tard on dénombrait trois nodules qui n'allaient cesser de se multiplier. Le 29 janvier 1962, une cure d'endoxan était entreprise : 3 grammes par voie intramusculaire et 2 grammes pris en comprimés. Les nodules de perméation ont considérablement régressé, au point qu'actuellement un traitement par contact peut être considéré comme inutile. L'endoxan est poursuivi à la dose de deux comprimés par jour.

OBSERVATION N° 12

Mme C... Maria, cinquante-quatre ans, est atteinte en décembre 1959 d'un adénocarcinome mammaire avec multiples nodules cutanés denses adhérents à la peau et adénopathie satellite, ce qui semble contre-indiquer toute intervention chirurgicale du fait de l'extension initiale de la tumeur. Un traitement radiothérapique est entrepris et l'ablation du sein pratiquée le 4 avril 1960.

En novembre : trois nodules apparaissent au-dessous de la cicatrice. Radiothérapie de contact.

Janvier 1961 : extension des nodules à la région sous-claviculaire droite.

Mai 1961 : confluence des nodules sur tout l'hémithorax droit antérieur, commençant à envahir la paroi abdominale. En septembre, nouvelle extension. La radiothérapie entreprise est mal supportée et doit être abandonnée au bout de six séances.

Du 12 septembre au 10 octobre, puis jusqu'en janvier, 8 grammes d'endoxan sont injectés. Le 30 janvier 1962 on note une stabilisation du processus néoplasique : les nodules qui s'étendent à la quasi-totalité du thorax, à l'exception de la zone scapulaire gauche, ont changé d'aspect. Ils sont moins exubérants et semblent régresser prenant l'aspect d'une brûlure superficielle en voie de guérison. Le bras droit a diminué de volume.

Régression partielle d'un envahissement cutané très étendu.

OBSERVATION N° 13

Mme D... S., cinquante-cinq ans, a subi une ablation du sein droit en 1950.

En 1959 : adénocarcinome gauche traité par les rayons X.

Février 1961 : adénopathie axillaire gauche associée à une ostéolyse cranienne et, le mois suivant, nodule de perméation thoracique avec extension de la lyse cranienne et accroissement de volume de l'adénopathie axillaire.

Le 19 avril, après une dose de 2 grammes d'endoxan, le résultat est excellent : l'adénopathie a totalement disparu ainsi que le nodule de perméation.

Le 15 juin, 6 grammes de B 518 ont été administrés ; il n'y a pas de récidive, l'image lacunaire cranienne est stabilisée.

En novembre, l'amélioration persiste. Au niveau du crâne des images de condensation s'associent aux aspects lytiques.

En janvier 1962 : la malade est réhospitalisée pour une nouvelle sortie de nodules cutanés associés à une douleur costale et à une dysphagie. Deux grammes d'endoxan amènent la disparition du nodule, l'état général s'améliore, mais le décès survient le 15, d'origine bulbaire probable.

Régression complète à deux reprises d'un nodule cutané.

OBSERVATION N° 14

Mme P... Anna, soixante et un ans, avait un envahissement ganglionnaire lors de l'intervention pratiquée le 19 novembre 1959. En juin 1960, des nodules de perméation péricicatriciels se sont montrés radiosensibles. Août 1961 : nodules sur la ligne axillaire postérieure.

En novembre, un traitement radiothérapique est accompagné de l'administration de 5 grammes d'endoxan. Nouvelle et importante régression des nodules sous l'action combinée des deux traitements. Notons que les leucocytes ont baissé, mais se sont stabilisés à 3 500 par millimètre cube. Après sa sortie le 22 décembre, la malade continue à prendre deux comprimés par jour.

Bon résultat dû à l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

OBSERVATION N° 15

Mme D... Yvonne, quarante-neuf ans, a été opérée en février 1959 pour adénocarcinome évolutif. En février 1960, une adénopathie axillaire est irradiée. Le 22 mai, un pyosalpynx gauche se rompt, ce qui nécessite une intervention au cours de laquelle on pratique une hystérectomie totale et une castration.

En janvier 1961, nodules métastatiques et adénopathies multiples. En deux mois, 7 grammes de cyclophosphamide sont injectés : amélioration subjective, mais la diffusion massive sur toute la face antérieure du thorax des nodules de perméation se poursuit.

Amélioration uniquement subjective, mais en juin une nouvelle cure d'endoxan est entreprise jusqu'à une dose de 7 grammes. Cette fois, les résultats sont meilleurs, les nodules se résorbent en grande partie, une adénopathie axillaire droite, qui s'était manifestée entre les deux cures, se réduit au volume d'une noisette. La formule de numération est moins perturbée au cours de cette deuxième cure que lors de la première.

Amélioration d'abord subjective qui n'est devenue objective que sous l'effet d'une deuxième cure.

OBSERVATION N° 16

Mme B... Marcelle, cinquante-cinq ans, en septembre 1960 présente une forme particulièrement évolutive de tumeur maligne avec adénopathie sus-claviculaire droite. Rayons X (1 700 r) ; rétraction de toute la glande mammaire, mais deux mois plus tard apparaissent les nodules cutanés ainsi qu'une lyse de la sixième vertèbre dorsale. Au cours des mois de février et mars 1961 l'endoxan est associé à la radiothérapie : l'amélioration de l'état général est rapide, les douleurs disparaissent ainsi que l'adénopathie. Comme dans l'observation n° 14, les leucocytes descendent à 3 000 par millimètre cube et s'y maintiennent. Le thymonucléate de soude les fait d'ailleurs remonter à 5 000. Mais, dès l'arrêt du traitement, l'évolution reprend jusqu'au décès fin juin 1961.

Stabilisation temporaire du processus cancéreux.

Voici donc cinq bons résultats et un transitoire de la chimiothérapie. Les nodules de perméation

sont très souvent particulièrement sensibles à la radiothérapie de contact. L'endoxan présente pourtant un intérêt triple ici :

— celui de relayer une irradiation faite il y a trop peu de temps lors d'une précédente récidive pour qu'une reprise du même traitement ne soit pas sans inconvénient.

— celui de se substituer définitivement aux rayons X lorsque la dissémination cutanée est devenue trop grande.

— celui de pouvoir s'associer à la radiothérapie comme dans les observations n^{os} 14 et 16 permettant une sensibilisation réciproque des deux moyens sans pour cela qu'il y ait manifestement addition obligatoire du rôle agressif sur la formule blanche.

Chaque fois que l'endoxan s'est montré actif sur les métastases cutanées l'amélioration a apparu rapidement et dès la dose de deux à trois grammes de cyclophosphamide les nodules avaient régressé en grande partie.

Bien sûr, les nodules de perméation ne réagissent pas toujours aussi bien au B 518.

OBSERVATION N° 17

M^{me} A... Jeanne, quarante-sept ans, adénopathie axillaire secondaire, cancer ulcéré du sein droit. Les rayons X appliqués à deux reprises permettent une stabilisation partielle, mais prolongée (dix-sept mois).

Novembre 1960 : métastases cutanées : 7 grammes d'endoxan ; amélioration légère de l'état local. Aucun nouveau nodule n'apparaîtra jusqu'en février, mais en mars 1961 la maladie reprendra son cours. Décès en août malgré une nouvelle cure de 3,150 grammes.

OBSERVATION N° 18

Mme B... Lydie, opérée en 1956 de son sein droit, avait eu une première atteinte cutanée en janvier 1959. Les nodules se montrèrent alors très radiosensibles. Après vingt mois de rémission, un nodule reparaît accompagné d'un épanchement pleural. Traitement chimiothérapique : amélioration seulement subjective.

OBSERVATION N° 19

Mme B... Henriette, atteinte d'un épithélioma malpighien spinocellulaire profondément ulcéré, subit une mammectomie de « propreté » en août 1960 après irradiation. En novembre, trois nodules ulcérés longeaient la cicatrice. Du 30 novembre au 7 janvier, 7 grammes d'endoxan : aucun résultat appréciable.

OBSERVATION N° 20

Mme V... Alice reçoit 4 grammes de la drogue pour des nodules apparus quatre ans après une ablation du sein gauche sans que l'on puisse obtenir de régression appréciable.

Métastases pulmonaires

Parmi les métastases du cancer du sein, l'envahissement du parenchyme pulmonaire figure en bonne place. Ici encore l'endoxan fait preuve d'une indéniable efficacité. La radiographie permet de suivre objectivement l'évolution de ces localisations secondaires.

OBSERVATION N° 21

Cette observation concerne Mme A..., quarante-neuf ans, soignée pour une néoplasie très évoluée du sein d'aspect ulcéré et hémorragique avec adénopathies axillaires et nodules de perméation près du bord de la plaie. La radiographie pulmonaire montre un comblement du sinus costo-diaphragmatique gauche, mais surtout à droite plusieurs images

nodulaires arrondies, de 2 à 3 centimètres de diamètre, prédominant au tiers moyen de la plage pulmonaire.

Dans un premier temps, on pratique une radiothérapie locale à dose antihémorragique sur la tumeur. Puis 4,200 g d'endoxan sont injectés à la posologie habituelle. Une régression partielle mais incontestable se produit qui persistera cinq mois.

OBSERVATION N° 22

Mme H... R., opérée en 1958, est hospitalisée en février 1961 pour des images multiples, arrondies, régulières, des deux plages pulmonaires réalisant le classique aspect « en lâcher de ballons ».

5,900 grammes de cyclophosphamide au total sont donnés. Le 14 avril 1961, la radiographie pulmonaire montre une disparition à peu près complète des opacités. Le 23 mai, cette amélioration se confirme et s'accentue alors que parallèlement l'état général est bon.

OBSERVATION N° 23

En mars 1959, une biopsie de la tumeur mammaire de Mme G... Charlotte mettait en évidence un adénocarcinome trabéculaire. Traitement par rayons X. Le 23 février 1961, des métastases pulmonaires apparaissent :

7 grammes d'endoxan sont bien supportés. Dès avril, les images pulmonaires diminuent pour disparaître complètement en juillet. L'état général reste floride.

En janvier 1962, les nodules pulmonaires n'ont pas reparu.

OBSERVATION N° 24

Mme C... Clorinda, quarante-huit ans, présenta un envahissement pulmonaire en février 1961 après avoir subi une ablation du sein gauche en septembre 1959. Cette métastase accompagnait une ostéolyse du bassin. 7 grammes d'endoxan, du 14 mars au 28 avril 1961, ont entraîné une certaine désagrégation des éléments nodulaires diffus, qui n'ont pas cependant diminué de nombre.

OBSERVATION N° 25

Chez M. L... Louis, le résultat de la chimiothérapie est très partiel. Le 24 août 1959, à l'endroit où depuis 1957 le

mamelon était légèrement rétracté, une tumeur de la grosseur d'une amande adhérente à la peau est palpable. Adénopathie axillaire. Opération de Haldstedt classique après rayons X pré-opératoires.

En août 1961, des images denses très suspectes apparaissent au niveau du poumon droit. 4 grammes d'endoxan ont amené une stabilisation de trois mois sans régression radiovisible. L'amélioration subjective a cependant été appréciable avec disparition des douleurs dont se plaignait le malade.

L'interprétation de ces cinq résultats est difficile. En effet, comme le souligne Bariéty, si le pronostic des métastases broncho-pulmonaires d'un cancer primitif quelconque et en particulier d'un cancer du sein est toujours sérieux et même très mauvais, la rapidité de l'évolution dépend de divers facteurs tels que l'âge du malade, le délai d'apparition de la tumeur secondaire, etc... On pense également que la durée de l'évolution en dehors de toute thérapeutique est plus longue que ne le pensaient les auteurs classiques. Il n'en reste pas moins que des régressions ont été constatées ici dans trois cas; des métastases broncho-pulmonaires dont le cancer primitif siégeait sur d'autres organes que le sein ont aussi pu réagir au traitement. La chimiothérapie surtout dans l'envahissement parenchymateux disséminé est la seule arme, pour aussi imparfaite qu'elle soit, qu'il soit possible d'opposer avec quelque chance de succès à la maladie.

Cas particuliers

Chez deux malades, l'endoxan a servi de traitement de relai pour des tumeurs dont la récidive où la diffusion ont rapidement suivi un premier trai-

tement. Dans ces deux cas l'administration du produit a donc été relativement précoce au cours du développement apparent de la maladie. Les deux fois une rémission a été obtenue.

OBSERVATION N° 26

Mme G..., quarante-neuf ans, a subi un traitement par les rayons X (11 000 r) suivi de 4 grammes d'endoxan au mois d'août 1961 pour une tumeur maligne du sein apparue peu de temps auparavant avec envahissement concomitant des ganglions axillaires bilatéraux.

Le 22 décembre, la tumeur, qui avait subi une régression manifeste, n'a pas augmenté. Seul persiste un ganglion axillaire droit, mobile, de la grosseur d'une noisette.

OBSERVATION N° 27

Mme A..., cinquante ans, opérée en mai 1961 d'un épithélioma atypique très envahissant, présente dès octobre une récidive cutanée avec adénopathie sus-claviculaire droite. Elle reçoit jusqu'en novembre 5 grammes de B 518. En janvier 1962 : l'adénopathie a presque complètement disparu, l'œdème du bras droit a régressé. La malade a repris 2 kg. Elle continue à absorber deux comprimés d'endoxan par jour. Le résultat immédiat est donc favorable.

Mais dans trois autres cas la thérapeutique s'avèrera totalement insuffisante. Il s'agissait de cancers ayant entraîné une atteinte très profonde de l'état général avec radiorésistance.

OBSERVATION N° 28

Mme A..., née J..., cinquante-deux ans, a été traitée pour un cancer des deux glandes mammaires. Polyadénopathies périphériques et médiastinales. La malade est décédée en cours de traitement malgré un essai d'association de cobalthérapie.

OBSERVATION N° 29

Mme C..., soixante-douze ans, n'a reçu de l'endoxan qu'après

l'échec du traitement par la bombe au cobalt. La dose totale de 7 grammes n'amène aucun résultat apparent.

OBSERVATION N° 30

Mme G... Jeanne, soixante-trois ans, ne tira aucun bénéfice de l'association chimiothérapie + rayons X pour un cancer du sein ulcéré et hémorragique.

On ne doit donc s'attendre, même dans le cancer du sein, à des résultats régulièrement favorables. Il est à peu près impossible a priori de présumer de l'efficacité de l'agent antimitotique.

Trois malades ont été traités pour squirrhe du sein avec des succès très divers.

OBSERVATION N° 31

Mme D..., soixante-deux ans, qui présentait une forme bilatérale avec métastase du fémur droit et nodule de perméation, n'a retiré aucun bénéfice de l'association de 4 grammes d'endoxan à la radiothérapie.

OBSERVATION N° 32

Mme B... Aline, cinquante-neuf ans, avait une tumeur bilatérale très évoluée avec nodules de perméation et métastases pulmonaires. Un premier traitement par l'endoxan avait amené une rémission partielle de six mois lorsque apparut une pleurésie hémorragique gauche. L'administration locale, telle que nous l'étudierons dans le chapitre suivant, n'amena qu'une légère diminution de l'épanchement.

OBSERVATION N° 33

Mme S... Amélie, cinquante-six ans, reçut 6,200 grammes d'endoxan pour un squirrhe du sein gauche avec ostéose diffuse en février 1961. L'état général s'est rapidement amélioré. L'état local de même, mais plus lentement. Le mamelon est attiré vers le creux axillaire. En juin 1961, le résultat apparent est très satisfaisant. Au mois d'août, la tumeur rétractile attire la glande mammaire réduite sous le bras, l'altération osseuse est stationnaire. Il existe ici une rémission de un an.

Donc un résultat satisfaisant, un partiel, un échec. Dubois-Ferrière a enregistré un bon résultat dans un cas de squirrhe. On peut cependant penser que la part importante de tissu fibreux que comporte cette forme de tumeur gêne l'arrivée en quantité suffisante de l'antimitotique au contact des cellules malignes.

Epanchements pleuraux et péritonéaux néoplasiques

L'efficacité du traitement des épanchements pleuraux et péritoénaux cancéreux a été contrôlé par la reconstitution du liquide après évacuation. On connaît la facilité et l'abondance avec laquelle se reproduisent ces épanchements qualifiés, à juste titre, de fréquemment intarrissables. La gêne fonctionnelle due au volume liquidien nécessite la pratique de ponctions renouvelées. Le liquide souvent hémorragique, riche en acide hyaluronique et en acide lactique (dont le taux peut atteindre 200 milligrammes par centimètre-cube) constitue une déperdition importante de protides chez un malade très carencé et qui s'alimente de moins en moins. L'apparition d'un épanchement de cette sorte chez un cancéreux est donc un signe de très mauvais pronostic pour un proche avenir. Nous avons pu réunir treize observations de malades ainsi atteintes huit présentaient dans leurs antécédents un cancer du sein, quatre un cancer de l'ovaire, la treizième une métastase d'une cancer de l'œsophage. Dans tous ces cas, sauf un traité par voie générale seule, la thoracentèse ou la ponction d'ascite évacuatrice

était suivie de l'administration locale de la drogue à des taux variant de 100 à 800 mg par injection.

OBSERVATION N° 34

Mme F... Jeanne, soixante ans, négligea pendant un an et demi un adénocarcinome mammaire qui envahit les territoires ganglionnaires correspondants. En septembre 1961, s'installe une ascite et un épanchement pleural. A chaque ponction d'ascite on injecta 400 mg d'endoxan.

Première ponction le 5 octobre : 6 litres ; le 15 octobre : 3 litres ; le 25 : 1.800 litre. Plus tard, l'ascite ne se remanifesta pas de manière assez abondante pour nécessiter une nouvelle ponction, jusqu'à sa sortie du Centre anticancéreux le 15 novembre.

Ponction pleurale : 550 cm³ le 27 octobre ; 750 cm³ le 7 novembre ; 200 et 400 mg d'endoxan furent injectés successivement. La malade décéda le 7 février 1962, soit trois mois et demi plus tard.

OBSERVATION N° 35

Mme L... Marie, soixante ans, reçut d'abord une cure de 7 grammes d'endoxan par voie générale pour des métastases osseuses et des nodules de perméation, ce qui amena une amélioration des nodules et une stabilisation des lésions osseuses. Quatre mois après ce premier traitement apparut un épanchement pleural. Ponction : 300 cm³ de liquide dans lequel des cellules cancéreuses en placard furent retrouvées ; 400 mg de cyclophosphamide sont injectés localement le 6 mai 1961. L'épanchement ne se reproduit pas. En octobre, soit cinq mois après, la stabilisation persiste.

OBSERVATION N° 36

Mme P... Laurence, cinquante-trois ans, subit une mammectomie droite en 1957. Mai 1960 : adénopathie rétroclaviculaire droite. Septembre : métastase de la branche ischio-pubienne droite traitée par les rayons X. Mars 1961 : à la radiographie du thorax opacité homogène dense de la base gauche de type pleural. Le traitement, ici mixte : 400 mg localement et 6.600 grammes par voie générale, à raison de 100 mg par jour en fait de la constitution de la lignée blanche

Le 2 mai 1961 on note une importante régression de l'épanchement, [illegible]. En septembre, l'épanchement ne s'est pas reproduit.

OBSERVATION N° 27

[illegible] Mme B..., [illegible], après avoir subi une opération de Halsted en mai 1956 pour épithélioma mammaire du sein gauche, elle présente en mai 1959 une adénopathie axillaire ; [illegible] 1960 : nouvelles adénopathies, à gauche cette fois, avec [illegible].

Le 21 [illegible] : [illegible] de la base gauche [illegible] ; à droite, [illegible] de la base droite. [illegible] grammes [illegible] des deux plèvres [illegible].

En janvier 1961, [illegible] de l'épanchement gauche. [illegible]

OBSERVATION N° 28

M. [illegible] [illegible] en mars 1961 [illegible] en 1959 et qui par ailleurs avait donné de nombreuses [illegible] [illegible]

OBSERVATION N° 29

Mme C. [illegible] [illegible] en août 1960 pour un épanchement pleural gauche [illegible]. Le 15 [illegible]

cembre, ponction de 1 200 cm³ et administration locale de 100 mg de B 518 ; le 24, ponction de 1 200 cm³ et injection de 100 mg. Le 30 décembre, ponction de 800 cm³, on augmente la dose de cyclophosphamide à 400 mg ; le 4 janvier, 800 cm³ sont prélevés et 600 mg injectés. Le 9 janvier, 500 cm³ sont enlevés. Légère régression de la rapidité de la reproduction du liquide, mais le décès survint quinze jours plus tard.

OBSERVATION N° 40

Mme C... Gisèle, trente-neuf ans. Début 1960 : adénocarcinome bilatéral des seins avec adénopathie axillaire gauche qui s'ulcère au mois d'octobre. Avril 1961, radiothérapie sur nodule de perméation : lésions inchangées. Du 24 avril au 14 juin : endoxan, 7 grammes. Le 12 juin, réaction locale sur l'atteinte cutanée due aussi bien à la radiothérapie qu'à l'endoxan. Les nodules qui ont été irradiés, mais aussi ceux qui ne l'ont pas été, sont en nette régression.

23 août 1961 : comblement du sinus costo-diaphragmatique gauche.

22 septembre : épanchement pleural hémorragique avec rares éléments carcinomateux occupant les deux tiers de l'hémithorax.

Evacuation de 1,800 litre, endoxan 600 mg. Le liquide ne se reproduit pas au cours des mois suivants.

OBSERVATION N° 41

Mme T... Hélène, cinquante-deux ans, présenta successivement une ascite et une pleurésie toutes deux hémorragiques. En juillet 1961 se développa d'abord une ascite dont la ponction permet d'isoler des cellules carcinomateuses provenant d'un adénocarcinome dont l'étiologie ovarienne fut confirmée par la suite.

L'endoxan fut injecté par voie locale le 28 juillet (800 mg) après soustraction de 1,500 litre de liquide ; le 15 octobre (400 mg) après ponction de 2 litres, et par voie générale (7 grammes) du 26 juillet au 14 octobre. L'épanchement péritonéal ne se reproduisit pas, mais fut remplacé par une pleurésie gauche qui fut ponctionnée (1,250 litre) le 28 octobre, le 7 novembre (1,200 litre et 400 mg d'endoxan intrapleural) et le 27 novembre (1 litre et 400 mg). A son tour, l'épan-

chement pleural s'assécha. Notons qu'un traitement par la bombe au cobalt fut fait parallèlement sur le petit bassin à visée ovarienne.

OBSERVATION N° 42

Mme A..., soixante-quatre ans, fit, elle aussi, une ascite avec cellules carcinomateuses provenant d'un adénocarcinome. Les ponctions répétées associées à l'endoxan local ont entraîné un assèchement partiel : le 1er novembre, 6 litres et 600 mg injectés ; le 6 novembre, 8,700 litres (600 mg) ; le 15 novembre, 3,750 litres (800 mg) ; le 29 novembre, 2,700 litres ; le 9 décembre, 3 litres (800 mg). L'assèchement est donc partiel chez cette malade.

OBSERVATION N° 43

Mme B... Anne-Marie, soixante-neuf ans, reçut localement 400 mg d'endoxan après une ponction d'ascite de 2,250 litres. L'épanchement se reproduisit un mois plus tard, mais fut traité par l'or colloïdal et diurétiques.

OBSERVATION N° 44

Mme B..., épouse R..., cinquante-sept ans, présentant une ascite métastatique de même origine ovarienne en juillet 1961. Le 18 juillet, 3 litres sont retirés et 800 mg de B 518 sont injectés. Le 29, 4 litres retirés et à nouveau 800 mg injectés ; le 22 août, 3 litres et 800 mg ; le 31 août, 850 cm3 et 600 mg. Rémission de deux ; mois mais, le 20 octobre, 5,200 litres sont à nouveau retirés. Décès le 29 novembre 1961.

OBSERVATION N° 45

Ajoutons à cette série le cas de Mme M... Paul, cinquante-sept ans, qui reçut un traitement par bombe au cobalt pour un épithélioma spino-cellulaire de l'œsophage en octobre 1960. Au mois de mars 1961 apparaissait un épanchement pleural hémorragique qui fut traité par voie locale seule. Après 1,200 gramme de produit injecté en trois fois, l'épanchement diminua dans de grandes proportions.

OBSERVATION N° 46

Mme H..., soixante-douze ans, fut traitée de la même manière pour une pleurésie hémorragique bilatérale pour laquelle

l'histologiste posa le diagnostic de cancer primitif de la plèvre sans pouvoir cependant écarter définitivement le diagnostic de cancer secondaire à une tumeur maligne de l'ovaire qui ne put être retrouvée cliniquement. On connaît en effet les difficultés qui existent pour trancher une telle question. L'épanchement droit apparaît le premier ; évacué complètement le 10 décembre 1961. A gauche, le 19, on retire 100 cm³ et on injecte la dose qui sera donnée à chaque ponction, soit 200 mg. Le 25 décembre, évacuation de 1 litre de liquide ; le 3 janvier, 350 cm³. L'épanchement se reproduira peu ; ce n'est que le 1er février que l'on retirera à nouveau 350 cm³. Par contre, à droite, le 11 janvier, ponction de 500 cm³ ; de 300 cm³ le 19 ; de 200 cm³ le 27 janvier. Le 10 février, toujours à droite, on retire 500 cm³ ; 300 cm³ le 16 ; 750 cm³ le 22. On a donc observé un épanchement alternativement gauche puis droit ; l'épanchement gauche s'est peu reproduit ; à droite, le liquide est plus abondant.

L'endoxan n'a pas été le premier produit injecté dans la cavité pleurale pour essayer de s'opposer à l'abondance des épanchements néoplasiques; nous devons rapprocher les résultats ci-dessus de ceux obtenus par d'autres moutardes azotées injectées localement. Karnofsky eut l'idée d'employer cette voie pour administrer la méthyl-bis chloréthylamine (caryolysine) en 1947. Malgré l'agressivité du produit utilisé, un bon résultat sur les deux malades traités. Par la suite Weisberger utilisa cette méthode sur une plus grande échelle avec de bons succès. Bonte, comparant les résultats ainsi obtenus avec ceux dus à l'administration de l'or radioactif, donne la préférence à la moutarde à l'azote du fait d'une efficacité légèrement meilleure et une instrumentation incomparablement plus simple. Plus récemment A. Ennuyer et J. Helary rapportent à leur tour leur expérience de ce traitement dans les cancers ayant envahi les feuillets pleuraux. Dans le cas de néoplasme mammaire, deux fois fut obtenu un assèchement complet après 21 mois, une fois une

rémission de six mois, cinq fois une diminution de l'épanchement et seulement deux échecs. Comparativement avec le cyclophosphamide, nous manquons de recul pour apprécier la durée de rémission des bons résultats obtenus. Il semble cependant que pour aucun de nos malades nous ne puissions espérer de rémission aussi prolongée que les 21 mois rapportés par Ennuyer (21). Par contre, aucun malade ne s'est montré totalement indifférent à la drogue et à chaque cas traité a correspondu un ralentissement dans la reproduction de l'épanchement et donc dans la perte protidique consécutive.

Nous venons de voir les résultats dus à l'emploi du cyclophosphamide dans les différentes formes de cancer du sein évolué. Tous les malades ont subi une intervention chirurgicale ou dépassé le stade où cette intervention aurait été possible et bénéfique. Pour chacun d'eux les ressources de la radiothérapie avaient été au moins momentanément épuisées soit du fait d'une radiorésistance, soit du fait d'un traitement trop récent, soit encore à cause de la trop grande diffusion des lésions. Cependant, l'efficacité de la chimiothérapie sur de telles lésions n'est pas négligeable. Seize fois la maladie a été stoppée dans son évolution, sept fois au contraire elle s'est montrée complètement résistante au produit. Dans seize autres cas, les résultats ont été partiels. Ce sont les métastases osseuses et les nodules de perméation qui réagissent le mieux. Les épanchements des séreuses se reproduisent moins vite.

Quel qu'en soit le stade, il ne faut pas hésiter à utiliser le cyclophosphamide dans le traitement du cancer du sein. Remarquons enfin que les cancers du sein et les cancers de l'ovaire sont fréquemment des adénocarcinomes : il semble que ce soit la forme histologique la plus sensible à la drogue.

II. — CANCERS DE L'APPAREIL GENITO-URINAIRE

Ovaire

Nous ne reviendrons pas sur les observations des quatre malades atteintes de tumeur de l'ovaire avec ascite secondaire déjà vues au chapitre précédent. Mis à part ces quatre cas, qui ont montré une sensibilité temporaire à l'endoxan, deux autres cancéreuses ont réagi de manière satisfaisante :

OBSERVATION N° 47

Mme C... Philomène, soixante-huit ans, au début du mois d'octobre 1961 présentait un amaigrissement d'une dizaine de kilos accompagné de douleurs abdominales intenses. Hospitalisée au mois de décembre 1961 dans le Service du Professeur GADRAT, son état était précaire. A l'examen, devant une masse dure para-ombilicale gauche douloureuse au palper repoussant l'utérus, le Professeur POUILHÈS posait le diagnostic de cancer ovarien. Un cliché pulmonaire montrait la classique image de « lâcher de ballons » s'étendant aux deux plages, mais prédominant à gauche ; le diamètre de chaque élément variait de 0,5 à 2 cm. A droite, deux opacités, dont une plus volumineuse, apparaissant dans le quatrième espace intercostal. 5 grammes d'endoxan ont entraîné une légère diminution de volume des images pulmonaires sans qu'aucun nodule ne disparaisse complètement. Cependant, cette malade a bénéficié d'une amélioration spectaculaire de son état général lui permettant de reprendre son activité.

OBSERVATION N° 48

Mme C... Marguerite, cinquante-six ans, fut traitée en avril 1961 par 7 grammes d'endoxan pour un adénocarcinome ovarien, ce qui a amené une régression partielle de la masse abdominale et une rémission dans l'évolution de la maladie jusqu'en octobre, date à laquelle se manifesta une ascite à liquide citrin. Le traitement par l'or radioactif permit une régression de l'épanchement, la malade bénéficiant encore de cette amélioration.

Comme Lanke l'avait souligné, il est possible d'obtenir une régression partielle des lésions secondaires aux tumeurs de l'ovaire avec inhibition de la reproduction d'une ascite. L'ovaire avec le sein présente le cancer le plus sensible à l'action du cyclophosphamide. Les résultats que nous rapportons peuvent être rapprochés de ceux de Coggins, Ravdin et Eismans qui ont eu quatre succès pour deux échecs.

Col utérin

Cinq malades ont été traitées alors qu'elles présentaient un cancer utérin.

OBSERVATION N° 49

Mme M... : hystérectomie en 1958 pour un épithélioma du col. Printemps 1960 : lyse des quatrième et cinquième vertèbres lombaires avec névralgie crurale consécutive. Endoxan : 4 grammes. Nette amélioration de l'état général avec reprise de l'activité. Les douleurs ont disparu. L'amélioration se maintient seize mois, jusqu'en juin 1961. Par la suite, l'évolution reprend et la malade décède en novembre.

OBSERVATION N° 50

Mme D... Lyne, soixante-deux ans, ne peut être opérée car l'épithélioma à petites cellules de son col utérin avait envahi les deux paramètres quand elle vint consulter en février 1961.

Curiethérapie locale associée à la bombe au cobalt. Au mois de mai, le vagin est cloisonné, induré ; une récidive s'est produite sur la cloison recto-vaginale que confirme la rectoscopie. Du 13 juin au 13 juillet : 7 grammes de B.518. Leucopénie légère, mais à la fin du traitement le toucher vaginal permet de percevoir un léger assouplissement de la paroi vaginale postérieure. Par ailleurs, pas de changement. La stabilisation se maintient en novembre avec un état local stationnaire. On peut considérer ce résultat comme très satisfaisant du fait de l'échec de la curiethérapie associée au cobalt.

OBSERVATION N° 51

Mme R... Clémence, cinquante-six ans, ne consulte pour un épithélioma spino-cellulaire du col qu'au stade 4. De juillet à octobre 1960 le traitement par la bombe au cobalt aboutit à un échec. L'association à l'antimitotique n'amena qu'une amélioration subjective, mais n'empêcha pas une issue fatale le mois suivant.

OBSERVATION N° 52

Mme B... Françoise, soixante-dix-neuf ans, fut traitée par radiothérapie seule en 1958 pour son cancer du col. En avril 1961, le vagin est envahi. Endoxan : 5 grammes. Le seul résultat est une atténuation des douleurs et un diminution des métrorragies. Cachexie progressive.

OBSERVATION N° 53

Mme M... X. ne bénéficia d'aucune amélioration malgré 7 grammes. La diffusion osseuse du processus cancéreux se poursuit.

Deux résultats positifs, deux améliorations subjectives, un échec. Ici aussi seules des malades atteintes de tumeur très évoluées ont pu être soignées Hillemans a traité localement des cancers du col de l'utérus au stade I. L'endoxan était appliqué sous forme de pommade ou d'ovules. Il semble obtenir quelques réussites. Kraussold et Wérig ont apporté le cytostatique dans la tumeur elle-même et ont

Ce résultat est d'autant plus remarquable qu'on connaît l'évolution rapide et inexorable de ce genre de cancer. Cette malignité se retrouve dans les séminomes. Chez deux malades qui en ont été atteints la thérapeutique a été deux fois inefficace.

OBSERVATION N° 56

M. A... André, cinquante-six ans, opéré en 1960 pour un séminome gauche, puis traité par radiothérapie, présenta en août 1961 des métastases lombaires très douloureuses. 3,600 grammes d'endoxan avaient atténué les douleurs, mais une chute brutale des leucocytes obligea à interrompre les injections. Quand on put reprendre le cyclophosphamide, l'échec fut complet malgré 7,600 grammes.

OBSERVATION N° 57

L'enfant S... Josiane, quatorze ans, opérée en juin 1961 d'un séminome de l'ovaire fit une récidive dès octobre. Malgré le traitement par la bombe au cobalt, apparut une métastase hépatique contre laquelle l'endoxan a été inefficace.

OBSERVATION N° 58

M. M... Paul, cinquante-deux ans : en octobre 1959, énorme tuméfaction du testicule droit. Biopsie : pachyvaginalite avec foyers de nécrose sans malignité. Malgré ce résultat histologique, un an après on notait trois opacités arrondies dans le parenchyme pulmonaire d'origine métastatique probable. Au cours de l'année suivante, l'image radiographique se confirmait, les nodules augmentaient en nombre et une lésion était découverte sur la douzième vertèbre dorsale. L'endoxan (7 grammes) n'amenait qu'un soulagement des douleurs dont souffrait le malade. Amélioration seulement subjective puisque, au cours du traitement, les images pulmonaires s'aggravaient.

Sur ces quatre malades un seul bon résultat. Les séminomes n'ont pas semblé sensibles à la chimiothérapie, mise à part la douleur. Prcié a pourtant obtenu une survie de deux ans chez un sujet de

53 ans présentant une tumeur inopérable histologiquement semblable.

Cancers d'origine rénale

Deux néphroblastomes ont été traités sans succès par l'endoxan.

OBSERVATIONS N°s 59 et 60

Le premier, chez un enfant de quatre ans, M... Jean-Pierre ; le deuxième (n° 60), chez Mme S... Claudie, trente et un ans, qui avait un cancer développé sur un vestige wolfien.

OBSERVATION N° 61

Mme C... Lucienne, soixante-cinq ans, présenta des hématuries récidivantes pendant toute l'année 1960. En novembre, l'amaigrissement atteignait 20 kilos. A la palpation, on notait une volumineuse masse dans la fosse lombaire droite. A l'urographie intraveineuse, on voyait une grosse hydronéphrose droite avec dilatation des calices. Intervention le 18 novembre : cancer cortical du rein droit à développement antérieur ayant envahi la veine cave inférieure obstruée. Une veine lombaire tient lieu de voie de retour. Tumeur inextirpable.

La malade est réhospitalisée en août 1961 pour œdème des membres inférieurs, importante circulation veineuse superficielle avec dilatations variqueuses surtout à la racine des cuisses. Oligurie.

L'endoxan sera donné aux doses habituelles, jusqu'à 4 grammes. Amélioration de l'état général. Nette régression de l'œdème des membres inférieurs, diminution de l'importance de la circulation veineuse superficielle. La malade peut recommencer à marcher. Tous ces signes sont certes indirects mais appréciables. En décembre, l'œdème restait très modéré et stationnaire.

OBSERVATION N° 62

M. D... Félix, cinquante-huit ans, qui souffrait d'un cancer du rein avec métastases sternales reçut 7 grammes d'endoxan sans aucun résultat.

De ces quatre malades les néphroblastomes comme plus haut les séminomes ont résisté à la chimiothérapie. Parmi ces cancers de la sphère urogénitale, bien peu se sont montrés très sensibles à l'endoxan, seuls feraient exception les adénocarcinomes ovariens et jusqu'à un certain point les épithéliomas du col utérin.

III. — CANCERS DE L'APPAREIL DIGESTIF

Nous n'avons que quatre malades dont l'état a nécessité l'emploi de la chimiothérapie : un cancer de l'estomac et trois du rectum.

OBSERVATION N° 63

M^me^ B... Maria, gastrectomie en août 1961 pour adénocarcinome. A l'intervention, découverte d'un envahissement hépatique. Un traitement par l'endoxan (1,700 gramme) fut donné dans les jours suivant l'opération dans un but de sensibilisation pour la cobalthérapie. Le traitement combiné fut efficace. Le 19 décembre, la malade, très améliorée, a grossi de 5 kilos, mais son foie reste gros débordant le rebord costal.

OBSERVATION N° 64

M^me^ R... Aline, trente ans, opérée le 13 juin 1960 d'un adénocarcinome du rectum présente en octobre une métastase sur la cloison recto-vaginale. Cobalthérapie : amélioration locale. En février 1961, augmentation de volume de la métastase avec nouvelle localisation sur la paroi latérale gauche du vagin. Endoxan du 7 mars au 30 avril : 7 grammes (interruption de huit jours pour leucopénie à 1 800). Amélioration nette. Les sacralgies dont souffrait la malade disparaissent, mais un nodule vaginal s'ulcère. L'amélioration se maintient cinq mois après.

OBSERVATION N° 65

M. B... Henri : épithélioma adénoïde du rectum (P^r^ BIMES) radiorésistant. Ce malade fut traité par la chimiothérapie

seule. En mars 1960, découverte d'une masse à 6 cm de l'orifice anal, sur la face antéro-latérale droite du rectum, du volume d'une grosse noix et de caractère ulcéro-végétant. Biopsie. 10 800 r au moyen de la bombe au cobalt sont faits du 18 mars au 19 avril. Une extension se produit sous traitement. L'intervention est refusée par le malade. En novembre : 6 grammes d'endoxan ; amélioration locale sensible. En février 1961 : association de thiocolciran et de flacitran : l'amélioration s'accentue, mais subsistent quelques îlots cancéreux. Le 17 avril, on note une zone un peu érythémateuse à l'endroit de la lésion. En octobre 1961 l'état général est bon ; à la rectoscopie : muqueuse rouge sans ulcération ni bourgeonnement. En décembre : toucher rectal non douloureux ; au rectoscope : petite zone indurée cicatricielle au niveau de l'implantation de la tumeur.

OBSERVATION N° 66

M. G... Emile, cinquante ans, pour un épithélioma cylindrique tubulo-papillaire subit une amputation du rectum avec création d'un anus artificiel en décembre 1957. En mai 1960, métastase pulmonaire et hépatique. La chimiothérapie, quoique bien supportée, fut inefficace.

Le nombre des malades ainsi traités n'est pas grand, cependant les résultats obtenus sont encourageants dans les trois premières observations. Schwenkenbecher a obtenu lui aussi des améliorations dans le cancer de l'estomac (42). Prcié de Sarajévo a enregistré des survies de plus de six mois dans les adénocarcinomes du rectum très évolués. Cet auteur recommande par ailleurs l'emploi presque systématique de l'endoxan avant et après l'intervention chirurgicale (40).

IV. — CANCERS BRONCHIQUES

Truhaut et Boiron ont obtenu de bons résultats dans certains épithéliomas bronchiques à petites cellules traités par l'endoxan (47). Gross, au début de l'expérimentation du cyclophosphamide, avait le premier attiré l'attention sur les survies enregistrées dans des cas semblables. Nous avons pu étudier les effets thérapeutiques chez onze malades atteints de cancer broncho-pulmonaire primitif chez lesquels l'intervention chirurgicale était impossible. Cinq échecs complets, quatre améliorations subjectives ne correspondant pas à une amélioration radiographique; ces derniers malades ont malgré cela bénéficé d'une reprise de l'état général, d'une atténuation de leurs douleurs. L'évolution spontanée de ces cancers rend difficile l'interprétation des résultats favorables. La survie des cancéreux bronchiques non traités varie de quelques semaines à plusieurs années.

Deux cas seulement méritent d'être rapportés. Nous présenterons les autres sous forme de tableau.

OBSERVATION N° 67

M^me^ S... Paulette, quarante-huit ans, est hospitalisée dans le Service du Professeur GADRAT, le 4 octobre 1961, pour un amaigrissement de 10 kilos qu'accompagnent dyspnée. toux rauque et douleur thoracique. A l'examen radiographique :

opacité dense, arrondie, hilaire droite, à bords huilés, de 3 cm de diamètre. La bronchoscopie permet de voir une masse nécrotique blanchâtre sur une muqueuse indurée saignante et siégeant près de l'orifice de la bronche lobaire supérieure droite. Biopsie : épithélioma anaplasique à petites cellules. L'important affaiblissement de l'état général ne permet pas d'envisager l'intervention chirurgicale. Un traitement par l'endoxan est entrepris en vue d'une sensibilisation vis-à-vis de l'irradiation par la bombe au cobalt. 1,900 gramme est injecté suivi d'une radiothérapie de 5 000 r. L'endoxan seul avait amené une diminution du diamètre de l'opacité. Le cobalt a accentué ce résultat. Le 22 décembre 1961, l'aspect radiographique est redevenu normal. L'état général est satisfaisant.

OBSERVATION N° 68

La deuxième observation concerne M. P... Armand, trente-huit ans, qui présente une modification de la voix avec fièvre et asthénie en octobre 1960. La radiographie montre une opacité parahilaire droite de 5 cm sur 4 cm à grand axe horizontal limitée en haut par la petite scissure : cette image est triangulaire à sommet axillaire. Le territoire du lobe moyen est par ailleurs parsemé d'opacités diffuses non homogènes. A la bronchoscopie : sténose incomplète de l'orifice du lobe de Nelson. Biopsie : épithélioma bronchique différencié. L'état de ce sujet éthylique fait écarter l'intervention. Un traitement par l'endoxan est entrepris : 1,400 gramme sera donné avant la sortie de l'hôpital. Une régression considérable de l'opacité se manifeste : ses dimensions ne sont plus que de 2 cm sur 2 cm. Chez lui, le malade prendra deux comprimés à 50 mg d'endoxan par jour. L'état général est très amélioré. Le 31 janvier 1961, la radiographie pulmonaire est redevenue à peu près normale. Arrêt de l'endoxan qui sera repris en mars, toujours par voie buccale. A la fin de ce même mois, trois cultures faites lors de l'hospitalisation reviennent positives au bacille de Koch. A cette date, un foyer pulmonaire gauche a apparu de 2 cm de diamètre, à bords flous, près de la paroi axillaire. Cette image régressera spontanément et rapidement : son étiologie, difficile à préciser, est probablement virale. Un traitement antituberculeux est entrepris au mois d'avril, alors que cette deuxième image a déjà presque disparu.

Le 16 mai : hospitalisation pour bilan : recherche de bacille de Koch négative. Radiographie : l'opacité parahilaire droite initiale a reparu, rectangulaire, en cadre de 2 cm sur 3 cm, très bien limitée. L'endoxan est repris : un comprimé par jour puis tous les deux jours. Le 11 juillet, l'opacité a légèrement diminuée d'étendue et d'intensité.

Le 28 août : radiographie : régression de l'opacité parahilaire. Bronchoscopie : la néoformation sortant de la bronche du lobe de Nelson infiltre la muqueuse de la bronche principale.

Biopsie : épithélioma bronchique différencié : diagnostic confirmé. Poursuite du traitement antituberculeux.

Novembre 1961 : adénopathie axillaire droite ; l'endoxan est interrompu le 14 novembre.

Janvier 1962 : état général stationnaire ; radio : le lobe de Nelson est atélectasié.

Dans le premier cas, l'endoxan a été employé à titre de sensibilisant; cette méthode, nous le verrons, est surtout utilisée dans les cancers de la cavité buccale. La cobalthérapie semble être plus efficace quand la malignité des cellules anarchiques est déjà combattue par la chimiothérapie.

Dans le deuxième, cas ce malade a été traité uniquement par le cyclophosphamide et après une dose d'attaque par voie parentérale c'est surtout la voie orale qui a été utilisée. Remarquons que ce malade a rejeté des bacilles de Koch (trois cultures positives). Cette tuberculose est de toutes façons très peu évolutive. L'endoxan, malgré son action sur la lignée blanche, n'a en aucune façon favorisé une flambée bacillaire. Par contre le cyclophosphamide a amené un ralentissement du processus cancéreux chez cet homme jeune, bien que les deux bronchoscopies aient montré une progression dans l'envahissement bronchique.

Les résultats relativement favorables obtenus sont peu de choses à côté des cinq échecs complets

N°	*Nature histologique*	*Sexe*	*Age*	*Trait. ant.*	*Dose totale*	*Résultat*	*Survie*	
69	Epithélioma épidermoïde indifférencié	M	49	CO	3,300 g	0	1 mois	atélectasie du poumon droit
70	Epithélioma à petites cellules	M	58	CO	6,400 g	0	1 mois	ictère par rétention
71	Epithélioma épidermoïde différencié	M	67	CO	2,400 g	0	1 mois	
72	Epithélioma anaplasique	M	48	CO	1,800 g	0	1 mois	envahissement œsophagien
73	Epithélioma épidermoïde	M	55	CO	3,800 g	0	2 mois	métastases craniennes
74	Epithélioma malpighien peu différencié	F	47	CO	4,250 g	Subjectif	4 mois	adénopathie sous-maxillaire et carotidienne
75	Pas de biopsie	F	55	CO	4,000 g	Subjectif	3 mois	adénopathies
76	Epithélioma épidermoïde	M	45		4,400 g	Subjectif	10 mois	nodules de perméation
77	Epithélioma épidermoïde	M	57		5,000 g	Subjectif	3 mois	SF améliorés radio aggravée
67	Epithélioma anaplasique à petites cellules	F	48	CO associé	1,600 g	+	+ de 14 m.	
68	Epithélioma différencié	M	38		9,000 g	+	+ de 4 m.	

et des quatre résultats très variés. Il ne semble pas d'ailleurs que la chimiothérapie soit capable d'entraîner une survie importante : c'est une thérapeutique qui a pu obtenir ici quelques succès mais à court terme.

Dans le traitement du cancer broncho-pulmonaire, l'endoxan doit avoir un autre emploi que celui qui a été le sien dans les cas précédents. Poulsen, de Copenhague, l'a utilisé avant, pendant et après l'intervention chirurgicale. Il s'agissait d'épithéliomas spino-cellulaires différenciés. En comparant le nombre des survies des malades ainsi traités avec celui des malades n'ayant pas reçu de chimiothérapie, l'auteur insiste sur la plus grande espérance de guérison quand l'endoxan est utilisé. Il semble même que ce produit soit capable de détruire les groupes de cellules cancéreuses qui sont susceptibles de passer dans la circulation sanguine ou de donner des métastases près du foyer initial.

L'observation n° 68 montre l'intérêt d'un traitement prolongé. Denz et Karter ont soumis les cancers bronchiques opérés à une chimiothérapie pendant deux ans. Après 12 mois, 81 % des malades traités survivaient, alors que 62 % étaient en vie à cette date chez un lot de sujets qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie.

V. — CANCERS CUTANÉS

Nous rapportons les observations de quatre malades dont le stade évolutif a rendu inutile tout autre traitement que la chimiothérapie.

OBSERVATION N° 78

M. N... Lucien, quarante ans, vient à la consultation du Centre anticancéreux en février 1961, alors que le naevocarcinome de la face postérieure de la jambe droite avait donné déjà d'abondantes métastases crurales ganglionnaires et jugulo-carotidiennes. L'endoxan est donné jusqu'à un total de 4,600 grammes du 22 février au 18 mars. L'amélioration de l'état général et la stabilisation de la lésion permettent de réaliser à la fin du traitement une électrocoagulation. Les adénopathies persistent. L'amélioration se maintient jusqu'au mois d'août. Le 12, on note une bonne cicatrisation de la lésion cutanée, cependant que les adénopathies sont inchangées. A partir du mois de septembre, l'évolution reprendra. Décès le 18 novembre.

Le résultat a été bon pendant six mois, mais la survie n'a pas été supérieure à celle d'un carcinome non traité. Le principal avantage a été d'obtenir une amélioration des signes fonctionnels, ce qui a donné au malade six mois de plus d'une vie presque normale.

OBSERVATION N° 79

M^me^ D... Jeanne, soixante-dix-sept ans, est atteinte, en septembre 1959, d'un épithélioma baso-cellulaire de l'arête nasale. Radiothérapie de contact à deux reprises en septembre 1959 et en janvier 1960. En avril persiste une ulcération s'entourant bientôt d'un bourgeonnement dû à la récidive :

nouvelle radiothérapie locale. En novembre, cobalthérapie. Le 15 février 1961, métastases pulmonaires avec violentes douleurs disséminées. On décide de retarder toute nouvelle radiothérapie devant l'importance des doses reçues, d'où chimiothérapie : 4 grammes au total. Les très importantes douleurs sont calmées avant que localement ne se manifeste qu'une stabilisation. Le décès surviendra au mois d'août.

OBSERVATION N° 80

Amélioration également subjective que celle de Mme V... Marguerite opérée en août 1959 pour un épithélioma de la région sous-orbitaire ayant récidivé en novembre 1959 et en septembre 1961. Le 12 octobre de la même année apparaissent des amas d'adénopathies jugulo-carotidiennes hautes fixées avec une paralysie du grand hypoglosse et de très vives douleurs. L'endoxan (4,200 grammes) entraînera une lente diminution des algies.

OBSERVATION N° 81

M. M... Pedro, cinquante-huit ans, ne tirera au contraire aucun bénéfice du cyclophosphamide utilisé trop tardivement quand le cancer carcinome de la région mammaire droite aura donné des métastases thyroïdiennes hépatiques péritonéales, ainsi qu'une miliaire pulmonaire.

En résumé lorsqu'elles ont été possibles, les améliorations obtenues n'ont été que partielles mais, répétons-le, aucun moyen thérapeutique ne pouvait entraîner de meilleur résultat.

Nous rapportons ici le cas isolé d'un épithélioma thyroïdien traité par 50 millicuries d'iode radioactif associé à la radiothérapie en octobre 1958. Le 2 janvier 1961 importante récidive : de nombreuses masses dures adhérentes aux plans profonds et superficiels siègent dans la région cervicale médiane et latérale prédominant à droite et remontant jusqu'à l'angle droit du maxillaire inférieur. En avant du sternum : grosse masse à large base d'implantation, de consistance dure semblant fluctuer par endroits.

Radiographie :

— Poumon droit : au niveau du tiers inférieur, deux images arrondies bien limitées, homogènes ;

— Poumon gauche : opacité arrondie sus-hilaire.

Endoxan : 4,100 grammes injectés, puis deux comprimés à 50 mg par jour.

Les images radiographiques et les tumeurs palpables restent sans changement pendant dix mois au moins. L'état général est redevenu normal.

VI. — CANCERS DE LA CAVITÉ BUCCALE, DU LARYNX ET DU PHARYNX

Les cancers de la cavité buccale, de la lèvre et de la langue en particulier ont l'avantage de pouvoir être diagnostiqués très tôt et de pouvoir être traités précocément. Mais si la tumeur est négligée, un envahissement métastatique ganglionnaire se produit rapidement. La surinfection est à peu près inévitable car la cavité buccale renferme en permanence de nombreux saprophytes qui profitent de l'affaiblissement de l'organisme pour proliférer et devenir pathogènes. Les sujets qui sont atteints par de tels cancers sont surtout des hommes très souvent éthyliques ou fumeurs. Enfin, avec les cancers du rectum, les tumeurs du carrefour supérieur comptent parmi les plus douloureuses. Surinfection, sujets tarés, douleur sont autant de facteurs qui aggravent le pronostic de ces affections. De plus, il s'agit d'épithéliomas qui présentent une facile résistance à la chimiothérapie. Aussi nous ne sommes pas surpris par les mauvais résultats obtenus : sur 28 malades traités par la méthode générale habituelle, il n'y en eut que six qui bénéficièrent d'une amélioration certaine.

OBSERVATION N° 83

M. V... Arthur, soixante-quatre ans, reçut un traitement par la bombe au cobalt sur un épithélioma spino-cellulaire

à globes cornés de l'hémilangue gauche avec de bons résultats. En septembre 1961, la langue était très infiltrée avec un envahissement nécrotique du pilier antérieur. 7 grammes d'endoxan sont injectés avant une nouvelle cobalthérapie. Stabilisation des lésions et régression des douleurs.

OBSERVATION N° 84

Mme F..., soixante et onze ans, avait un épithélioma spino-cellulaire à globes cornés de la pointe de la langue ainsi que du bord gauche. La tumeur est soumise à un aiguillage en mai 1961. En novembre, association de la chimiothérapie et de la bombe au cobalt. L'adénopathie sous-maxillaire, qui avait résisté au premier traitement, régresse dans de grandes proportions. Rémission de plus de quatre mois. Malgré l'association des deux traitements, la formule sanguine ne fut pas perturbée ; la dose journalière d'endoxan n'a pas dépassé 100 mg pour un total de 6 grammes.

OBSERVATION N° 85

M. A... Joseph, soixante-dix ans, fut traité par la bombe au cobalt en octobre 1959 pour un épithélioma spino-cellulaire à globes cornés du bord gauche de la langue. En août 1960, un bourgeon néoplasique sur l'amygdale est électrocoagulé. En mai 1961, la première lésion est le siège d'un bourgeonnement avec envahissement de la langue par des nodules confluents. L'endoxan (4 grammes) est donné pour sensibiliser la lésion aux rayons X. Le cyclophosphamide est injecté du 10 au 29 mai, l'irradiation entreprise dès le 29 mai jusqu'au 3 juillet (7 000 r). Une légère régression tumorale se produit ; l'évolution est stoppée, la survie sera de sept mois.

OBSERVATION N° 86

M. S... Jean, soixante ans, pour une tumeur bourgeonnante du maxillaire inférieur avec envahissement du plancher buccal, reçut 4 grammes d'endoxan du 19 décembre 1960 au 4 janvier 1961 en vue de sensibiliser le cancer aux rayons X. A la fin du traitement associé la tumeur a nettement régressée. Au mois d'avril, on ne remarque aucun bourgeonnement suspect au niveau du plancher, la langue est très mobile, seule persiste une petite ulcération nécrotique sans

adénopathie. Cette rémission persiste actuellement, plus d'un an après le traitement. Remarquons que les leucocytes initialement à 13 600 par millimètre cube du fait de la surinfection, ne sont pas descendus au-dessous de 11 000.

OBSERVATION N° 87

M. G... Pierre, cinquante-sept ans, subit d'abord une irradiation par la bombe au cobalt (7 000 r) et une radiothérapie endocavitaire (2 675 r) en avril 1960 pour un épithélioma malpighien spino-cellulaire de la luette et du voile du palais. Six mois plus tard apparaissent des métastases pulmonaires et une dysphagie due à une sténose œsophagienne. Du 7 novembre au 27 décembre l'endoxan est donné à la dose de 7 200 grammes. L'état général s'améliore, la dysphagie régresse. La lésion initiale du voile se cicatrise, mais la paralysie récurrentielle gauche reste inchangée. Ce bon résultat se maintiendra quatre mois jusqu'à l'apparition d'une fistule œsophagienne qui emportera le malade.

OBSERVATION N° 88

M. R... Georges, soixante ans, a des antécédents très curieux : en septembre 1955, ce malade subit une hémilaryngectomie pour un épithélioma malpighien intermédiaire. En 1959 un épithélioma de même nature du bord droit de la langue est traité par curiethérapie. En septembre 1960, c'est au tour d'un épithélioma malpighien de la paroi postérieure du pharynx de subir une irradiation. Enfin, en mars 1961, on découvre une tumeur à 3 cm de l'orifice de la bronche souche gauche : épithélioma malpighien épidermoïde. Du 15 mars au 15 avril, le malade reçoit un traitement par la bombe au cobalt qu'il supporte mal : il maigrit de plusieurs kilos, présente de la fièvre, cependant une amélioration radiologique se produit. A ce moment est instituée la chimiothérapie : 7 grammes de B 518 amènent une reprise de poids et une régression importante des images radiologiques. L'amélioration se maintient plus de dix mois après le traitement.

Les résultats les meilleurs ont été obtenus lors de l'association de l'antimitotique avec la radiothérapie. Nous n'avons pu constater pourtant que six

N°	Nature histologique	Sexe	Age	Trait. ant.	Dose	Effet	Survie	
	Langue							
83	Epithélioma spinocellulaire à globes cornés	M	64	CO	7,000 g	+		
84	idem	F	71	CO	6,000 g	+	+ de 4 m.	adénopathie
85	idem	M	70	CO + RX	4,000 g	+	7 mois	
89	Epithélioma	M	64	CO	5,800 g	0	1 mois	récessus
90	Epithélioma	M	56	Curiethér.	7,000 g	0		sus-amygdalien
91	Epithélioma de la base	M	66	CO	3,900 g	0		fongus inchangé
92	Epithélioma spinocellulaire	M	61	CO+CurieT.	4.000 g	0	10 jours	
	Lèvre							
93	Epithélioma spinocellulaire	M	72	RX contact	5,300 g	Subjectif	5 mois	pas de modification locale
94	Epithélioma	M	71	CO	7,000 g	0	2 mois	repris par R. X
95	Epithélioma spinocellulaire	M	57	RX contact	5,000 g	0	1 mois	métastase sous-tr.
	Gencive							
96	Epithélioma basocellulaire	M	60	RX	3,400 g	Subjectif	3 mois	en vue de sensibilisation
	Plancher buccal							
86	Epithélioma spinocellulaire	M	60	RX	4,000 g	+	+ de 10 m.	
97	Epithélioma spinocellulaire	M	63	CO + RX	6,400 g	0	1 mois	adénopathie sous-trochantér.
98	Epithélioma intermédiaire à globes cornés	M	63	CO	5,200 g	Subjectif	4 mois	ulcération stabilisée
99	Epithélioma épidermoïde	M	62	CO	3,200 g	0	15 jours	pour sensibilis.
100	Epithélioma	M	64	CO	3,600 g	0	2 mois	ictère

	Epiglotte							
101	Epithélioma spinocellulaire	M	55	CO	4,000 g	0	1 mois	cachexie lente
102	Epithélioma spinocellulaire à globes cornés	M	57	CO	1,000 g	0	2 mois	
	Amygdale							
103	Epithélioma spinocellulaire	M	69	CO	4,000 g	Subjectif	3 mois	pour sensibilis.
104	Epithélioma spinocellulaire	M	41	CO	6,000 g	Subjectif	4 mois	pas d'amélioration locale
105	Epithélioma spinocellulaire	M	50	CO	6,000 g	0	1 mois	nécrose de la loge
106	Epithélioma spinocellulaire à globes cornés	M	52	CO	3,000 g	0	1 mois	tumeur s'accroît
107	Epithélioma spinocellulaire	M	64	CO	2,600 g	0	0	
	Luette - Voile							
87	Epithélioma malpighien spinocellulaire	M	57	CO+RX end	7,400 g	+	5 mois	fistule œsophagienne
108	Epithélioma épidermoïde	M	51	RX endoc.	7,000 g	0	15 jours	radiorésistance antérieure
	Larynx							
88	Epithélioma malpighien intermédiaire	M	66	CO+aiguil.	7,000 g	+	+ de 10 m.	
109	Epithélioma malpighien	M	54	RX	7,000 g	0	3 mois	métastases pulmonaires
	Pharynx	M	41	CO	3,000 g	0		métastases
110	Naevocarcinome							sous traitement

améliorations objectives sur un total de 28 malades traités avec en plus cinq résultats subjectivement bons. Devant la médiocrité de ce bilan pour cette localisation du cancer, certains auteurs ont essayé d'employer la voie intra-artérielle pour obtenir une meilleure concentration de la drogue au niveau de la tumeur. Lorsque les cancers ainsi situés deviennent trop hémorragiques, on est amené à pratiquer une ligature artérielle de la linguale ou de la faciale : c'est en profitant de cette nécessité qu'une perfusion avec la solution d'endoxan est instituée dans les 48 heures précédant la ligature. Deux malades ont pu ainsi être traités.

OBSERVATION N° 111

M. J... Paul, soixante-trois ans, pour un épithélioma spinocellulaire à globes cornés du plancher et du bord gauche de la langue, fut traité par la bombe au cobalt en novembre 1960. En juillet 1961, l'évolution reprend et 3,600 grammes d'endoxan sont donnés par voie générale. Le 16 novembre 1961, l'envahissement est tel qu'une ligature artérielle est envisagée. On pratique un cathétérisme de la linguale et 600 mg d'endoxan sont ainsi injectés avant obturation. Un traitement par la bombe au cobalt est alors associé (7 000 r).

A la fin du traitement, l'infiltration du côté gauche de la langue avait peu diminué. Le plancher induré présentait une nécrose centrale avec applatissement très net du bourgeonnement sur les bords. Le 20 janvier 1961 le sillon gingivo-lingual est occupé par une ulcération à fond sanieux de type nécrotique sans bourgeonnement suspect ni hémorragie. Stabilisation apparente.

OBSERVATION N° 112

M. R... Jean, soixante et un ans, consulte le 2 octobrel 1961 pour un épithélioma malpighien évoluant vers l'anaplasie. Adénopathie sous-maxillaire gauche. Le 3 novembre 1961, invasion du bord de la langue, de la gencive, du plancher buccal gauche débordant à droite. Une perfusion de la linguale et de la faciale gauche est décidée : au total 1,800 g

sera injecté : 950 mg dans la faciale, 850 mg dans la linguale avant la ligature. Du 14 novembre au 16 décembre, traitement par la bombe au cobalt (7 000 r).

Le 14 décembre : l'adénopathie sous-maxillaire est inchangée, dure, fixée du côté interne. Le bourgeon gingival a fondu en partie. La tumeur de la base de la langue n'a pratiquement pas bougé, les bords sont encore indurés. La nécrose est peu importante.

Le 31 janvier : applatissement considérable de tout le bourgeonnement du plancher, du sillon et de la gencive, surtout à droite. Le résultat est excellent.

Les deux fois il s'agissait de formes particulièrement évoluées, hémorragiques, ulcérées, donc en pleine progression. Le cyclophosphamide a été apporté au contact de la tumeur dans le but d'une lutte contre les cellules cancéreuses elles-mêmes, mais aussi pour obtenir une sensibilisation à la cobalthérapie appliquée ensuite. Les deux cas réagirent bien à l'association. C'est un traitement qui n'a été été fait jusqu'ici qu'avant la ligature de l'artère et qui ne peut donc être pratiqué plusieurs fois. La nécessité de cette ligature fait de cette méthode un moyen tardif. Desaive, de Liège, préconise l'angiographie préalable qui permet d'apprécier la vascularisation de la tumeur : plus celle-ci est riche en vaisseaux, meilleur sera le résultat (19).

VII. — HÉMOPATHIES ET RÉTICULOPATHIES MALIGNES

Les hémopathies et les réticulopathies malignes sont dues le plus souvent à la prolifération d'une seule lignée cellulaire par un processus leucosique ou sarcomateux. Mais alors que la leucose envahit la moelle osseuse dans son ensemble et rapidement, d'où l'insuffisance médullaire, le sarcome n'envahit la moelle osseuse que par des nodules circonscrits entraînant souvent une réaction granulocytaire.

Comme pour tous les cancers en général, trois moyens sont à notre disposition pour s'opposer à ces affections :

— la chirurgie, qui présente ici beaucoup moins d'intérêt, car elle nécessite une localisation unique. Quelques bons résultats ont pu être obtenus, mais les conditions d'application d'une telle thérapeutique sont rarement réunies.

— la radiothérapie : elle agit comme inhibiteur de la mitose. Son efficacité est certaine, qu'il s'agisse d'une radiothérapie transcutanée ou par le moyen des isotopes radioactifs. Mais l'agressivité des radiations empêche l'emploi répété de cette méthode : qu'il s'agisse de lésions cutanées, de mal des rayons ou surtout ici d'une aplasie médullaire.

— la chimiothérapie : c'est ici qu'elle trouve ses

meilleures indications. Les substances proposées sont nombreuses, beaucoup sont actives, mais la plupart sont toxiques et mal tolérées. L'existence d'une insuffisance médullaire s'oppose à l'emploi de la plupart de ces corps, tout comme elle contre-indique toute radiothérapie importante. Seuls les antimétabolites peu toxiques sont utilisables. Le cyclophosphamide est le seul agent alkylant qu'il sera possible d'essayer ici du fait de son peu d'agressivité. Les corticoïdes seront utilisés, aidés au besoin de transfusions.

Les réticulopathies, quant à elles, sont souvent peu sensibles aux rayons et relèvent de la chimiothérapie, qu'il s'agisse de la triéthylène-mélanine (T.E.M.), du méthyl-bis-chloréthylamine (caryolysine) et surtout actuellement du cyclophosphamide.

Nous verrons, lors de l'étude de la toxicité de l'endoxan, que si une leucopénie se produit en cours de traitement, elle n'atteint pas une lignée cellulaire plutôt qu'une autre. Paradoxalement, l'utilisation de ce produit ne donne pas les mêmes résultats dans toutes les formes de leucose. Le cyclophosphamide a été peu utilisé dans la leucose myéloïde, car dès le début de l'expérimentaion, Gross et Lambers n'ont eu de résultats que partiellement bons et en tous cas très inférieurs a ceux régulièrement procurés par le diméthyl-sulfonyloxy-1-4-butane (misulban) qui reste l'agent alkylant spécifique de cette maladie. Seule une statistique américaine réunissant les résultats de 25 expérimentations rapporte une réussite appréciable.

La leucose lymphoïde ne tire aucun bénéfice de la chirurgie. La radiothérapie doit être réservée comme traitement antialgique pour certaines localisations. Le champ reste totalement libre. Elle ne

sera utilisée que lors des poussées évolutives, sachant bien qu'entre celles-ci l'abstention thérapeutique doit être observée. Le CB1438 (chloraminophène) a été le premier produit efficace proposé. Son administration par voie buccale en fait un corps très maniable, d'une tolérance immédiate en général bonne. Brichta rapporta en 1959 les premiers résultats, peu satisfaisants d'ailleurs, obtenus par l'endoxan dans ce genre de leucose. Seule une baisse du nombre des leucocytes s'en est suivie sans modification sensible de la proportion des granulocytes par rapport aux lymphocytes. Truhaut et Boiron n'enregistrent aucune amélioration et considèrent le CB1348 comme le traitement chimique de choix. Dubois-Ferrière a, pour sa part, une normalisation de la formule sanguine avec retour à l'équilibre leucocytaire, ceci s'accompagnant de la régression d'une splénomégalie surajoutée. Au Symposium de Brackwede d'avril 1959, plusieurs cas de disparition de ganglions lymphatiques tuméfiés sont rapportés avec des rémissions pouvant aller jusqu'à 9 mois. Plus récemment, Olmer et Casanova n'ont obtenu qu'un résultat incomplet par le chloraminophène : l'association du cyclophosphamide leur a permis de voir une régression ganglionnaire et sanguine qui se maintenait dix mois après (36).

Nous rapportons deux observations de malades ainsi traités.

OBSERVATION N° 113

M. N... Clément : la découverte de sa leucose lymphoïde remonte à septembre 1960. De violentes douleurs bilatérales en ceinture firent pratiquer une radiographie de la colonne dorsale basse qui montrèrent une lésion osseuse des onzième et douzième vertèbres dorsales. Numération globulaire : 458 000 leucocytes avec 90 % de lymphocytes. Un premier

traitement par le chloraminophène ramène le nombre des leucocytes à 59 400 le 6 décembre. Au mois d'avril, 32 000 dont 90 % de lymphocytes. Juillet 1961, nouvelle poussée : 130 800 pour 99 % de lymphocytes. Second traitement par le chloraminophène et le triamcinolone. Une deuxième stabilisation s'amorce (44 400 le 2 octobre). Mais, dès lors, malgré la dose importante d'alkylant (4 comprimés, puis 6 par jour), la numération leucocytaire remonte, alors qu'une anémie apparaît et s'accentue.

Le 9 octobre : 60 000 globules blancs.

Le 13 octobre..... 87 500 pour 2 600 000 hématies.
Le 19 octobre..... 128 000 pour 2 500 000 —
Le 28 octobre..... 308 000 pour 1 900 000 —

Le pourcentage des lymphocytes oscille de 90 à 99 %.

Le CB 1348 est arrêté le 15 novembre. Le triamcinolone est poursuivi. Le 16 novembre, le traitement par le cyclophosphamide est commencé.

Le 20 novembre, le nombre des leucocytes décroît : 168 000.

Le 22 novembre..... 47 800 pour 2 200 000 hématies.
Le 27 novembre..... 33 400 pour 2 000 000 —
Le 4 décembre..... 74 000 pour 2 900 000 —
Le 9 décembre..... 50 000 pour 2 600 000 —
Le 16 décembre..... 40 000 pour 2 200 000 —

La formule de numération ne subit par contre aucune modification.

Du fait de l'amélioration de son état général, M. N... peut sortir en continuant de prendre l'endoxan dont il a reçu jusqu'à sa sortie de l'hôpital 4,400 grammes.

Le cyclophosphamide a donc permis ici de relayer le CB 1348 dont l'efficacité semblait épuisée. Le résultat est relativement favorable, quoique partiel, car aucune amélioration du déséquilibre leucocytaire n'a été enregistrée.

OBSERVATION N° 114

M. S... Henri, soixante-douze ans, est vu chez le Professeur BAZEX au mois d'août 1957 pour une hyperkératose desquamative des paumes des mains et de la plante des pieds. Le 23 mai 1959, le malade est hospitalisé à Bordeaux pour des lésions d'éry'hrodermie desquamative très prurigineuse, suintant aux points d'appui. Les corticoïdes procurent une amélioration très partielle. En octobre 1959 se produit une généralisation des lésions. Les téguments sont luisants, suin-

tant en de nombreux points. Le 25 octobre 1960, nouvelle hospitalisation chez le Professeur BAZEX.

On note :

— Erythrodermie généralisée desquamative par fins lambeaux, crevasses au niveau des plis de flexion ;

— Lésions kératosiques des mains et des pieds avec crevasses à la face palmaire des mains. Prurit intense ;

— Lésions sèches d'allure psoriasiforme ;

— Ongles épaissis.

Hémogramme : 2 360 000 hématies, 3 000 leucocytes dont 75 % de lymphocytes.

Myélogramme : 71 % de lymphocytes.

Biopsie cutanée : infiltrat lymphocytaire dermique ; érythrodermie leucémique.

Le traitement corticoïde amène une diminution du prurit sans modification de l'état cutané.

Le 15 décembre est entrepris un traitement par le chloraminophène : aucun résultat. La radiothérapie de contact est aussi inefficace.

Le malade reste dans le même état jusqu'au mois de juillet 1961. A cette date débute le traitement par l'endoxan : du 6 juillet au 1er août, 3,300 grammes sont injectés.

L'amélioration est rapide : l'état général reprend, les lésions cutanées sont transformées : les crevasses cicatrisent, l'érythrodermie régresse ; l'hémogramme se normalise :

Le 10 juillet :	5 400 leucocytes	avec 38	lymphocytes/mm³
Le 17 juillet :	7 800	— 33	—
Le 24 juillet :	9 200	— 42	—
Le 29 juillet :	6 600	— 28	—
Le 23 août :	14 200	— 17	—

A sa sortie de l'hôpital le malade est très amélioré, mais il sera malheureusement perdu de vue.

Le cyclophosphamide a seul obtenu une régression appréciable du processus leucosique.

L'endoxan, dans la leucose lymphoïde, ne doit pas être donné d'emblée. Les résultats obtenus par le chloraminophène sont, semble-t-il, plus réguliers mais l'appoint de ce second agent ne doit pas être négligé et son emploi s'impose dès que l'efficacité du CB 1348 semble s'émousser ou quand la leucémie

lui est totalement résistante. Il semble bien qu'ici la chimiothérapie remplace peu à peu la radiothérapie.

Lymphosarcome

Les premiers résultats concernant cette affection ont été rapportés par Gross qui enregistra quatre rémissions sur cinq malades traités.

Brichta et Kuhlock ont obtenu une rémission de trois mois dans deux cas (12). Coggins et Ravdin ont traité huit malades avec cinq bons résultats pour seulement trois échecs complets, mais même lorsque l'amélioration a été la plus nette, la survie n'a pas dépassé treize mois. Plus récemment, Handers et Kemp ont échoué dans les quatre traitements entrepris, que l'endoxan ait été utilisé comme agent isolé ou en association avec le chloraminophène ou le thiotépa.

OBSERVATION N° 115

M^me^ M... Hélène, trente-huit ans, a été opérée au mois de mars 1961 d'une amygdalectomie bilatérale. Examen histologique : lymphosarcome de l'amygdale. Peu de temps après l'intervention apparaît de nombreuses adénopathies cervicales (axillaire droite, cervicales bilatérales). Cobaltthérapie (1 500 r) sur région cervicale et rayons X sur l'adénopathie axillaire droite. La cicatrisation des loges amygdaliennes s'effectue dans de bonnes conditions. Au mois de juin, nouvelle poussée ganglionnaire diffuse, c'est alors qu'est donné l'endoxan : 3 800 grammes. Nouvelle rémission. Le 22 octobre la malade avait légèrement augmenté de poids :

au niveau de la région amygdalienne la cicatrisation reste bonne.

OBSERVATION N° 116

L'enfant N... Elisabeth, quatre ans : appendicectomie au mois de mai 1960 ; au mois d'octobre de la même année, tumeur abdominale avec très importante hépatomégalie. Ponction-biopsie du foie : lymphosarcome. Cobalthérapie : régression rapide de la masse.

Avril 1961 : très bon état général avec foie de volume normal.

Juillet 1961 : épisode brutal de subocclusion intestinale. Nouvelle cobalthérapie, rapide disparition des troubles digestifs.

1er septembre : apparition d'une volumineuse masse dans la région de l'hypochondre gauche par prolifération probable des ganglions mésentériques.

Traitement : endoxan : 50 mg intramusculaire par jour associé au cortancyl. La masse tumorale régresse lentement, l'état général s'améliore. Dose totale reçue : 750 mg. L'enfant part chez ses parents en continuant son traitement. Le 18 septembre, la masse, qui a diminué de volume, ne reste palpable que dans la région iliaque gauche, ce qui permet d'éliminer une origine splénique.

2 octobre 1961 : pas de trouble du transit digestif.

6 novembre : la dose reçue atteint 2,400 grammes. Une anémie brutale a apparu (2 500 000), due probablement à des hémorragies intestinales.

Le 8 janvier 1962 est commencé un traitement par la triéthyllène-mélamine. Le 30 janvier, décès par hémorragie intestinale.

La rémission a été de quatre mois, mais l'efficacité du cyclophosphamide n'était peut-être pas terminée quand a été entrepris le T.E.M. La toxicité de ce produit a hâté l'évolution fatale.

L'endoxan est incontestablement une arme précieuse dans le traitement de ces tumeurs.

Réticulosarcome

Les résultats ont été moins bons ici. Sur quatre malades traités, un seul a été amélioré.

OBSERVATION N° 117

Mme B... Thérèse, quatre-vingts ans : au mois de novembre 1959, prélèvement d'un ganglion cervical droit : réticulosarcome. Radiothérapie.

Juillet 1961 : baisse de l'état général, dysphagie ne permettant plus que l'absorption de liquides.

L'endoxan est injecté jusqu'à la dose totale de 8 grammes : nette amélioration permettant une reprise de l'alimentation. Les masses ganglionnaires régressent légèrement. Cobalthérapie cervicale de complément (3 000 r).

Dans les semaines suivantes : alopécie.

En février 1962, l'amélioration se maintient, soit sept mois après.

OBSERVATION N° 118

Le jeune S... François, seize ans, n'a pas été amélioré par une association de radiothérapie et chimiothérapie par l'endoxan (5,700 grammes) pour un réticulosarcome à localisation costale diagnostiqué en février 1961 et dont il est mort en septembre.

OBSERVATION N° 119

Mme S... Anne, soixante-sept ans, pour un réticulosarcome découvert en mars 1961 n'a été traitée par l'endoxan qu'après que le CB 1348 ait amené une amélioration légère pendant un mois. Le cyclophosphamide a été inefficace bien qu'une leucopénie se soit manifestée.

OBSERVATION N° 120

Mme T... Marie, trente et un ans, a présenté un réticulosarcome avec localisation à la fosse iliaque droite et à la branche ischio-pubienne gauche. Devant l'envahissement du parenchyme pulmonaire, l'endoxan a été prescrit. L'évolu-

tion s'est poursuivie sous traitement. La radio'hérapie locale a pu faire régresser par la suite les images pulmonaires.

La médiocrité de ces résultats ne correspond pas à la sensibilité qu'ont pu rencontrer certains auteurs : deux succès pour deux traitements pour Snyman de Prétoria (43), un bon résultat pour Matthias et Misiewicz (34), trois rémissions appréciables pour quatre malades pour Anders et Kemp (2). Seul Truhaut enregistre deux échecs sur deux cas. Cet auteur donne la préférence à l'E 39 dans le traitement des réticulosarcomes. Nous pensons que le chloraminophène permet des rémissions plus tangibles.

Parmi les autres sarcomes, dont nous avons pu étudier des cas, nous avons :

Une sarcomatose diffuse chez une enfant de 5 ans, Moryline O. (Obs. n° 121). Multipes localisations tumorales dans l'étage antérieur du cerveau avec vascularisation anarchique. Echec de la cobalthérapie. Légère amélioration sous endoxan (dose totale 1,125 gr) qui n'évitera pas le décès trois mois plus tard.

Un sarcome d'Ewing chez un garçon de sept ans (Obs. n° 128). Apparue en décembre 1960, cette tumeur du maxillaire évolua inexorablement en un an, quel que soit le traitement qui lui fut opposé, surtout à partir du mois de juin 1961. La dose d'endoxan injectée était pourtant de 3,500 gr.

Nous n'avons retrouvé qu'un seul sarcome d'Ewing ayant bien réagi à la chimiothérapie (Jussawala). Cet auteur a obtenu également une amélioration nette dans un ostéosarcome. Dans nos observations, nous relevons celle de M^{me} C., 39 ans, qui fut at-

teinte d'une telle tumeur du tiers inférieur du fémur droit : elle ne survécut que de deux mois aux 4 grammes d'endoxan qui lui furent administrés (Obs. n° 123).

Obs. n° 124 : un peu plus satisfaisante a été l'amélioration obtenue chez M. F. Jean, 35 ans, qui subit une exérèse chirurgicale d'un léiomyosarcome du coup de pied gauche le 8 juin 1959. Ce malade a reçu de nombreuses séances de radio et cobalthérapie pour des localisations multiples de son affection. En avril 1961, apparut une dysphonie due à une prolifération des tissus lymphoïdes locaux. 7 grammes d'endoxan furent injectés du 27 avril au 24 juillet. Une incontestable amélioration se manifesta sans perturbation de son hémogramme, malheureusement transitoire puisque le malade décéda le 15 septembre, soit moins de deux mois après la fin du traitement.

Nous n'avons pas eu à traiter de maladie de Kahler. Les différents résultats publiés jusqu'à présent dans cette affection sont très encourageants. Le plasmocytome constitue, semble-t-il, l'une des meilleures indications de l'endoxan. Bock pense que l'association de la prednisone et du cytostatique est la méthode de choix pour traiter tous les plasmocytomes diffus.

Mycosis fungoïde

Abele et Dobson rapportent quatre cas de myocosis fungoïde traités par le cyclophosphamide : une rémission satisfaisante a été obtenue les quatre fois.

Nous avons deux observations de cette affection :

OBSERVATION N° 125

La première observation concerne un homme de trente-sept ans, M. de G... Bernard, dont l'affection a été diagnostiquée en avril 1960. Un érythème généralisé recouvrait tout son corps, excepté la tête, avec de multiples ulcérations bourgeonnantes de 2 à 15 cm de diamètre. Un traitement radiothérapique de contact amena une amélioration. Dès juin, devant l'épaisseur des lésions, on était obligé d'irradier par radiothérapie conventionnelle, ce qui amenait une légère amélioration avec notamment diminution des douleurs, cependant que des adénopathies crurales et inguinales évoluaient sous traitement. En septembre, la face était atteinte à son tour.

Du 11 octobre au 16 novembre, 5,500 grammes de cyclophosphamide sont injectés sans résultat sensible.

OBSERVATION N° 126

La deuxième observation concerne un homme de cinquante-six ans, M. S...-M... Auguste qui en juin 1960 présente une éruption érythémateuse faite de petits éléments punctiformes, papulleux, au niveau des deux poignets. Le prurit est intense. La face interne des cuisses et la région cervico-dorsale sont bientôt envahies. Cette première poussée régresse légèrement dans la région dorsale laissant une desquamation furfuracée sans cicatrice pigmentée apparente. Plusieurs poussées érythémateuses se produisent sur les mains, en trois semaines, sans suintement.

En juin 1961, le malade est hospitalisé dans le Service du Professeur BAZEX. A ce moment, il présente :

Membre supérieur :

— Lésions squameuses surtout à la racine des membres et aux poignets.

— Lésions érythémateuses : fines papulles non confluentes formant de larges placards à limites floues. Légère infiltration du derme au niveau du coude.

— Lésions érythémato-squameuses à la frontière des deux zones précédentes.

Face : légères lésions squameuses derrière l'oreille droite.

Tronc : région cervico-dorsale : squames. Partout ailleurs larges macules dispersées non confluentes, violacées, siégeant sur un derme légèrement infiltré.

Membre inférieur : larges placards diffus érythémato-squameux suintant sur la face externe et postérieure des cuisses.

Toutes ces lésions sont très prurigineuses.

Adénopathies sus-claviculaires droites, axillaires bilatérales et inguinales : fermes, mobiles, peu douloureuses.

La biopsie confirme le diagnostic de mycosis fungoïde.

Un traitement par cyclophosphamide est institué ; du 25 juillet au 18 août 1961, le malade reçoit 4 grammes selon la posologie habituelle. Une amélioration rapide se produit : les éléments papuleux disparaissent laissant la place à une fine desquamation. Le derme est désinfiltré. L'état général s'améliore. L'amaigrissement, qui était de 7 kilos depuis le début de sa maladie, régresse en partie (reprise de 3 kilos). L'éosinophilie sanguine diminue. Une alopécie transitoire se produit. L'amélioration se maintient deux mois.

Le 10 octobre, quelques éléments papuleux prurigineux reparaissent sur les cuisses, aux plis du coude et aux épaules. L'endoxan est repris à la dose de deux comprimés par jour pendant deux mois.

Dans ce deuxième cas, le malade n'avait pas reçu de radiothérapie et s'est montré très sensible à l'agent antimitotique.

Nous devons rapprocher ce résultat de celui obtenu dès 1950 par J. Gadrat et A. Bazex, dans le traitement d'une érythrodermie prémycosique par l'ypérite nitrée (22). L'amélioration avait pu être obtenue à deux reprises. L'avantage du cyclophosphamide vient de sa meilleure tolérance et de sa plus grande maniabilité.

Quoi qu'il en soit, comme nous l'avaient appris ces auteurs, les moutardes azotées constituent un traitement auquel il faut penser pour le mycosis fungoïde. Maintenant qu'en sont atténués leurs inconvénients, l'essai de ces composés doit être fait à des stades plus précoces de la maladie. Cela permettra vraisemblablement d'avoir de bien meilleurs résultats que ceux déjà obtenus.

Maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne est, selon J. Bernard (7), une sarcomatose atteignant les histiocytes et les cellules réticulaires et une granulomatose. A côté de l'hyperplasie nettement tumorale existe une métaplasie et une hyperplasie non tumorale de tous les éléments du conjonctif, lymphocytes, granulocytes, fibrocytes et collagène.

S'il est assez facile d'agir sur la partie granulomateuse, le sarcome est bien plus difficilement influençable. De plus l'évolution capricieuse, imprévisible de cette affection rend délicate l'appréciation des résultats obtenus avec les différentes thérapeutiques. Les indications de la radiothérapie se réduisent de plus en plus ici et ne rendent de service que dans des localisations périphériques isolées ou médiastinales prédominantes.

Restent les corticoïdes et la chimiothérapie :

nous n'insisterons pas sur l'intérêt que présentent les hormones corticoïdes. Il s'agit d'un traitement palliatif, permettant une reprise de poids, de l'alimentation, de l'état général, qui agit comme protecteur de la moelle osseuse. Il sera utile de l'associer à la chimiothérapie.

la chimiothérapie a suscité beaucoup d'espoir : parmi les substances proposées, les antimétabolites se sont montré totalement inefficaces dans cette hémopathie. Seules les substances antimitotiques ont permis des résultats intéressants. Comme dans les autres affections cancéreuses, la complication la plus redoutable est l'aplasie médullaire.

— la caryolysine est particulièrement toxique, tout en restant peu active.
— le CB 1348 est moins toxique, mais assez peu efficace.
— le triéthylène mélanine, très toxique, a montré parfois une bonne efficacité.
— l'éthylène-imine-quinone est peu toxique mais à peu près ineffacace.
— le cyclophosphamide, ici aussi, est de loin le moins toxique. Etudions quelle en est son efficacité.

Pas plus qu'avec les autres moyens thérapeutiques, il n'est possible d'espérer obtenir une guérison. La maladie de Hodgkin peut être améliorée cliniquement, mais sans qu'elle soit influencée quant au fond. D'importantes rémissions ont cependant été enregistrées.

Gross et Lambers ont rapporté les premiers résultats des premières applications du cyclophosphamide dans la lymphogranulomatose maligne en 1958. Brichta obtient des rémissions de trois mois avant que ne se manifeste une nouvelle poussée évolutive; ces améliorations sont plus importantes si le sujet n'a pas été traité auparavant. Truhaut et Brulé, en 1960, rapportent leurs expérience sur 16 cas pour lesquels ils admettent huit résultats immédiats favorables mais jamais les signes cliniques ne sont redevenus complètement normaux, les critères biologiques ont tout au plus été améliorés en partie. Parmi les huit succès, quatre rechutes se produisent dans les trois mois et ces auteurs concluent à une action supérieure du T.E.M. Des 17 malades traités par Matthias et Misiewicz, deux seulement ne réagirent pas du tout au cyclophosphamide. Il s'agissait pourtant de malades qui avaient

déjà reçu d'autres traitements : onze améliorations objectives. Il n'y eut jamais de thrombocytopénie.

Sept malades atteints de lymphogranulomatose maligne ont été traités à l'endoxan.

OBSERVATION N° 127

Mme B... Livia, trente ans, est opérée en juillet 1961 pour un kyste de l'ovaire droit tordu. Dans les suites opératoires, le 4 août apparaît un état fébrile accompagné d'adénopathies sus-claviculaires bilatérales. Hémogramme : hématies 4 000 000, leucocytes 22 000, polynucléaires 84, lymphocytes 12, monocytes 4.

Biopsie ganglionnaire : lymphogranulomatose maligne d'allure sarcomateuse très évolutive.

La radiothérapie associée aux corticoïdes est très mal supportée : la fièvre reste désarticulée, les douleurs musculaires et articulaires persistent. L'état général s'altère progressivement.

L'endoxan est commencé le 28 septembre : 100 mg par jour pendant quinze jours, puis 200 mg jusqu'à un total de 4 grammes.

Très rapidement se produit une très nette amélioration de l'état général, la courbe thermique se normalise, les vomissements qui affaiblissaient la malade disparaissent, alors que s'atténuent les douleurs. Les adénopathies elles-mêmes sont moins volumineuses. L'hémogramme s'améliore.

Le 18 septembre : 3 800 000 hématies p. 21 000 leucocytes.
Le 23 septembre : 3 800 000 — 15 900 —
Le 19 septembre : 3 500 000 — 5 600 —
Le 11 octobre : 3 200 000 — 6 200 —

La vitesse de sédimentation reste accélérée.

Cette amélioration se maintient en janvier 1962.

OBSERVATION N° 128

Mme F... Rose : janvier 1961, température oscillante, puis plateau à 39-40, dyspnée aux changements de position. Le diagnostic n'est porté que le 10 juillet 1961, lors de l'apparition d'adénopathies périphériques. En même temps, élargissement du médiastin avec une opacité débordant l'arc moyen non dissociable de l'ombre cardiaque. A droite, opa-

[illegible] : au cours du traitement, l'état [illegible] [illegible], sans adhérence, apparaissent dans les creux sus-claviculaires, [illegible] à droite.

Du 21 octobre au 6 novembre : 5,100 grammes de cyclo- [illegible] 37 degrés [illegible].

Une leucopénie survient en fin de traitement, mais n'empêche pas la poursuite du traitement (deux comprimés à 50 mg par jour).

Le répit est de trois mois. Le 15 février 1962, la tem- [illegible]

OBSERVATION N° [illegible]

Mme A..., Aurore, [illegible] de juillet 1952 souffre de dou- [illegible] sur ce que l'on croyait être, après biopsie, un réticulosarcome ; [illegible] une légère régression. Janvier 1961 : le ganglion sus-claviculaire atteint le volume d'une orange. L'adénopathie hilaire est majorée. Syndrome de Claude-Bernard-Horner droit. Traitement par le chloraminophène mal [illegible]

Mai 1961 : fistulisation du ganglion superficiel droit ; [illegible]

[illegible] trois comprimés par jour. Amélioration de l'état général. [illegible] 25 [illegible]

bras droit qui réagit bien à la flabelline. L'endoxan n'est pas interrompu. Le suintement provenant de la fistule a diminué. Juillet 1961, la vitesse de sédimentation est à 7—17 mms. Arrêt de l'endoxan le 8 août : dose reçue 5,150 grammes.

Septembre : la région sus-claviculaire est empâtée, la fistule sèche et propre. La joue du côté correspondant est indurée, plus rouge que la gauche.

Le 10 octobre, la malade a pris 1 kilo, l'hémogramme est normal. Janvier 1962 : pas de récidive, soit sept mois après.

OBSERVATION N° 130

Mlle A... Thérèse, vingt-cinq ans, est hospitalisée en décembre 1961 pour un épisode fébrile avec splénomégalie et volumineuses adénopathies cervicales et médiastinales. Etat précachectique (36 kilos) succédant à une longue période d'anorexie, de dysphagie pour tout aliment autre que les liquides.

9 janvier 1962 : prélèvement d'un ganglion cervical : lésions lymphogranulomateuses avancées multinodulaires avec prolifération réticulaire très intense et cellules de Sternberg multiples ; assez nombreux foyers de nécrose.

A l'examen :

— A gauche : trois adénopathies trapéziennes dont l'une supérieure, rétro-auriculaire est moins volumineuse. Un autre ganglion fait corps avec la face externe du sterno-cléido-mastoïdien qu'elle déborde en avant.

— A droite : quatre à cinq petits ganglions sus-claviculaires palpables. Médiastin très élargi à limite extérieure nette. Aspect polycyclique au niveau de la région para-trachéale basse.

Traitement : endoxan 5,050 grammes au total sont injectés. Delta-hydrocortisone : 10 mg.

Le 14 février : régression importante des adénopathies périphériques. Le médiastin, à la radiographie et à la tomographie, a repris une largeur normale. L'aspect en cheminée a disparu : l'artère pulmonaire droite est individualisable du médiastin lui-même, alors qu'avant le traitement son image était étroitement entourée par les opacités ganglionnaires. L'hémogramme subit peu d'influence : les plaquettes, d'abord plus nombreuses (340 000 au lieu de 220 000 au départ), diminuent légèrement par la suite jusqu'à 160 000 par mm3.

L'équilibre leucocytaire est peu modifié ; par contre, l'anémie se corrige sous traitement.

OBSERVATION N° 131

M. D... Jacques, trente-trois ans : radiothérapie sur adénopathie inguinale hodgkinienne. Février 1961 : micropoly-adénopathies sus-claviculaires et inguinales bilatérales avec splénomégalie. Sacralgies et douleurs lombaires.

Avril 1961 : radiothérapie (deux champs inguinaux) associée à 4 grammes d'endoxan. Régression des adénopathies et de la splénomégalie, poids stabilisé, mais les douleurs, bien que moins importantes, persistent.

Août 1961 : état général médiocre, mais les adénopathies n'ont pas reparu. La température est normale. Les douleurs toujours présentes.

Décembre : petite poussée ganglionnaire : adénopathies inguinales bilatérales plus marquées à gauche.

Ici, la chimiothérapie a été associée à la radiothérapie. Le résultat est bon sur le volume des adénopathies ; l'état général n'en a par contre guère profité. La rémission est de huit mois.

OBSERVATION N° 132

M. F... Frasquito, vingt-trois ans.

Novembre 1959 : adénopathie cervicale droite parajugulaire.

Mars 1960 : augmentation de volume des ganglions. Biopsie : lymphogranulomatose maligne. Radiothérapie locale. Durée de la rémission : un an.

Mai 1961 : amaigrissement de 10 kilos. Douleur lombaire. Corticothérapie.

Juillet 1961 : l'amaigrissement s'accentue, les lombalgies persistent.

Septembre : diarrhée depuis deux mois, épanchement pleural, malade cachectique. Température : 39 degrés.

L'endoxan est entrepris dans ces difficiles conditions. L'appétit reprend, les douleurs diminuent, la température baisse, mais le traitement doit être interrompu au bout de 2,700 g, le 3 octobre, car on ne compte que 2 600 leucocytes. Dès lors, l'évolution se précipite. Décès le 21 octobre.

OBSERVATION N° 135

M. C... José, quarante et un ans, a été traité par la bombe au cobalt à visée médiastinale en septembre 1960 et novembre 1960 : radiothérapie sur adénopathies périphériques.

De janvier à mars 1961, association de traitement par la bombe au cobalt et de l'endoxan (2.200 grammes au total). Résultat nul.

Voici donc sept malades traités par l'endoxan : cinq bons résultats, un bon partiel et un nul malgré un traitement mixte. La Maladie de Hodgkin réagit d'autant mieux si le malade n'a pas reçu d'autres traitements auparavant. L'ancienneté apparente de l'affection ne semble pas gêner l'action de la drogue, l'inefficacité des autres moyens thérapeutiques essayés ne présume pas du rôle du cyclophosphamide. Dans l'observation n° 128, les corticoïdes ont pu être repris avec succès quand l'endoxan n'a plus agi au cours du deuxième traitement. L'association des deux moyens est avantageuse.

La durée de la rémission serait améliorée par un traitement complémentaire per os.

L'endoxan, comme les corticoïdes et probablement mieux que la radiothérapie, permet d'enrayer une poussée de la lymphogranulomatose. Son efficacité s'épuise rapidement et il est rare qu'une reprise de la maladie puisse être valablement combattue. C'est une arme précieuse, surtout quand la maladie en est à son début, mais c'est un traitement qu'il faudra ultérieurement relayer par d'autres antimitotiques (chlorambucil par exemple). Aucune guérison définitive ne peut être espérée, pas plus qu'avec aucun autre moyen thérapeutique.

INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION DE L'HORMONOTHÉRAPIE

Mac Carty en 1935 associe corticothérapie et moutarde à l'azote en tenant sur le caractère radiomimétique de l'action des moutardes azotées et sur la sensibilisation à la radiothérapie que provoquent les corticoïdes. Des résultats appréciables ont pu ainsi être obtenus.

Par suite de leur propriété il est souvent très utile d'adjoindre les glucocorticoïdes surrénaux à la chimiothérapie par l'endoxan. L'action de ces hormones sur le processus malin est double. Elles agissent directement sur la multiplication des signes généraux dus au cancer : l'anorexie la fièvre la cachexie et en cela elles complètent les effets de la chimiothérapie. Elle corrige aussi l'hyperplasie médullaire rencontrée habituellement dans les hémopathies ou parfois provoquée par l'agent alkylant. Au cours de ces affections du système réticulo-endothélial les corticoïdes préviendront la tendance hémorragique et l'anémie par auto-anticorps. C'est donc dans ces affections que l'association de ces deux moyens thérapeutiques sera le plus indiquée que ce soit pour potentialiser chaque effet ou pour retarder la survenue de la rechute.

Delmon pense que les corticoïdes neutralisent aussi les réactions de l'organisme vis-à-vis des polypeptides libérés par hystolyse. L'auteur bordelais propose un schéma thérapeutique dans lequel l'endoxan est donné à des doses croissantes de 50 à 200 mgr quotidiens en quinze jours et l'hexadécadrol à doses faibles mais prolongées (17, 18).

Il n'est guère possible de se faire une idée de la part qui revient à chacun des deux produits dans l'amélioration du malade, mais il semble qu'il y ait une potentialisation de l'alkylant et de l'hormone.

La synthèse et l'utilisation du cyclophosphamide marquent un progrès certain dans le traitement des affections malignes, et ceci sur quatre plans :

1. — C'est un progrès quant au mode d'action du cytostatique. A côté de la destruction brutale et aveugle que réalisent la plupart des substances chimiothérapiques a appru avec le B 518 un mode de traitement plus sélectif. Ce sont les cellules cancéreuses qui sont atteintes les premières et qui par leur métabolisme propre libèrent le radical qui provoquera leur destruction.

2. — C'est un progrès quant à la tolérance des moutardes azotées. Entre le seuil thérapeutique et la dose toxique existe une marge plus grande que pour n'importe quel autre antimitotique, propriété qui découle du mode d'action.

Comme toutes les moutardes à l'azote, bien qu'à un degré beaucoup plus faible, l'endoxan a incontestablement une action sur la formule et la numération sanguine. Ce sont essentiellement les leucocytes qui sont influencés. Nous avons très fréquemment noté une leucopénie qui intéressait globalement la lignée blanche granulocytaire et lymphocytaire avec une sensibilité plus grande, semble-t-il, des lymphocytes. Cette susceptibilité sanguine varie

d'un sujet à l'autre et se remarque plus volontiers lors de l'injection du produit par voie intra-veineuse. Ce sont les variations du nombre des leucocytes qui importent plus que leur valeur absolue. On pourra être amené à suspendre le traitement si ce nombre a baissé de 10.000 à 5.000 par exemple en peu de jours, bien que la leucopénie ne soit pas réelle. Il faut tenir compte d'une persistance possible de l'effet toxique après l'arrêt des injections.

C'est surtout pour les doses de 200 mgr par jour que le nombre des leucocytes diminue fréquemment et progressivement dès le quatrième ou le cinquième jour pour se stabiliser très souvent aux environs de 3 à 4.000 globules blancs par millimètre-cube. La chute peut être plus importante, atteignant 2.000 ou moins; nous avons même enregistré des leucopénies graves jusqu'à moins de mille éléments se maintenant à ce taux malgré l'arrêt du traitement. Il est souvent nécessaire d'interrompre la thérapeutique pour permettre à la formule sanguine de se reconstituer pendant un temps qui peut varier de quelques jours à plusieurs semaines. Cette perturbation de la formule se produit moins fréquemment avec des doses de 100 mgr par jour. Notons cependant que nous n'avons jamais enregistré d'agranulocytose irréversible ni d'accidents infectieux sérieux dus à cette toxicité. Nous avons pu remarquer une chute des éléments blancs à 3.000 par millimètre-cube qui se maintenait à ce taux et finissait par se corriger sous traitement. Il semble qu'il existe une période de plus grande sensibilité transitoire des organes hématopoïétiques. Les malades porteurs d'ostéose néoplasique diffuse font plus facilement une leucopénie. Nous n'avons pas remarqué comme certains l'ont décrit, de parallélisme entre la leucopénie et l'action thérapeutique.

L'érythropoïèse est peu intéressée par l'action de la drogue, au moins pendant les trois premières semaines de traitement; à la longue se produit une anémie légère qui n'intervient cependant que si la formule blanche a elle-même été déjà perturbée. Il faut remarquer que nous étudions des malades souvent amaigris, parfois déshydratés et qu'une anémie peut être cachée derrière une hémoconcentration relative due à des pertes liquidiennes. Dans ce cas, la diminution du nombre des leucocytes n'en a qu'une signification plus grande.

On a signalé une baisse du taux d'hémoglobine. Il est difficile de s'en faire une idée, ce taux étant rarement descendu au-dessous de 80 %.

Ces perturbations sanguines peuvent être diminuées par l'injection quotidienne de thymonucléate de sodium, dont le rôle sur la réparation de la formule nous a paru incontestable, et par l'administration des corticoïdes dont nous avons vu l'intérêt.

Les autres incidents reprochés à l'endoxan sont bien moins importants : troubles digestifs tels que nausée, anorexie passagère, alopécie partielle ou totale : les cheveux repoussent soit après le traitement, soit au cours de celui-ci. Il convient cependant d'avertir le malade de cet inconvénient plus gênant que grave qui n'a pas reçu d'explication satisfaisante.

En pratique, la conduite de la thérapeutique par le cyclophosphamide doit tenir compte de l'influence du produit sur les éléments figurés du sang. Avant tout traitement, une formule et une numération hémo-leucocytaire doivent être faites ainsi qu'une recherche de la glycosurie et de protéinurie et un dosage de l'urée sanguine :

— si les résultats sont normaux, on fait une

injection intramusculaire ou intraveineuse de 100 mgr par jour du produit pendant cinq jours consécutifs avec vérification de la numération globulaire le sixième jour.

— si la chute des leucocytes n'est pas sensible, on poursuit le traitement à la dose de 100 mgr tous les jours par voie intramusculaire ou intraveineuse. On peut essayer d'augmenter les doses et d'injecter 200 mgr par jour. Au bout de cinq injections, soit le onzième jour, nouvelle numération globulaire et le traitement sera poursuivi en fonction des résultats de l'hémogramme jusqu'à un total de 5 à 7 grammes de produit.

— si le nombre des leucocytes baisse au-dessous de 5.000, la dose d'endoxan est réduite à 100 mgr tous les deux jours et on associe deux ampoules de thymonucléate de sodium intramusculaire. Au-dessous de 3.000, il est plus prudent d'interrompre le traitement.

3. — C'est aussi un progrès quant à la maniabilité : la caryolysine doit être donnée en perfusion, les radioisotopes nécessitent un laboratoire spécial; pour l'endoxan l'administration se fait par voie intraveineuse, intramusculaire ou buccale.

4. — C'est enfin un progrès quant à l'efficacité. Les adénocarcinomes semblent plus sensibles que les épithéliomas et ceci quel que soit le siège de la tumeur. L'indication principale de l'administration du cyclophosphamide est le cancer du sein. Sur les 39 malades ainsi traités, 32 ont tiré un bénéfice parfois modeste mais toujours appréciable. Les résultats sont bons à court terme. Il est possible d'obtenir une guérison clinique transitoire permettant

une reprise de l'activité normale. Ceci est un avantage qui n'est commun qu'à bien peu d'agents chimiothérapiques. Nous avons pu voir des malades dont l'état général s'est amélioré d'une manière spectaculaire. Après l'arrêt du traitement par voie parentérale, on peut poursuivre la prise du produit par voie orale pour essayer de reculer le moment de la rechute.

Les adénocarcinomes de l'ovaire se montrent également sensibles à la médication. Les épanchements des séreuses, qu'ils soient d'origine mammaire ou ovarienne, se reproduisent moins vite sous l'influence du cyclophosphamide.

Les hémopathies et les réticulopathies malignes constituent le troisième groupe d'affections qui ont le plus gagné à la mise au point de l'endoxan. Si nous n'avons pas retrouvé les résultats spectaculaires qu'enregistrent certains auteurs pour le réticulosarcome, les rémissions ont été fréquentes dans la Maladie de Hodgkin (5 cas sur 7 malades), le lymphosarcome et même la leucose lymphoïde. L'endoxan, dans le mycosis fungoïde, mérite d'être essayé.

Les cancers de la cavité buccale ne se sont montré vraiment sensibles qu'à l'apport de l'antimitotique à doses massives au niveau de la tumeur par voie intra-artérielle. Cette voie devrait pouvoir être utilisée sans qu'il soit nécessaire d'attendre le stade où une ligature vasculaire s'impose. Cela permettrait d'obtenir des résultats plus satisfaisants.

L'épithélioma bronchique est très inconstamment amélioré par la chimiothérapie. De meilleurs résultats seraient obtenus si l'exérèse pulmonaire était encadrée par l'administration de cyclophosphamide avant et après l'intervention.

Telles sont les constatations que nous a permis de tirer l'analyse des observations de 133 malades. Si l'on ne tient pas compte de la localisation des tumeurs, on note 46 rémissions objectivement contrôlées, 42 améliorations subjectives, 45 échecs. Soit un succès pour deux échecs. Ce bilan est encourageant, bien qu'aucune guérison n'ait été enregistrée. L'endoxan est le premier produit efficace et assez peu toxique, à pouvoir être employé commodément. Cette maniabilité a d'ailleurs sa contre-partie : une tendance fâcheuse fait donner par certains de l'endoxan à un malade dont le cancer vient d'être diagnostiqué, sans que l'on soit certain que le stade chirurgical est dépassé. Le cyclophosphamide est une arme précieuse, mais qu'il ne faut employer qu'en association avec les autres moyens thérapeutiques ou dans le cas où ces moyens sont manifestement inefficaces. L'endoxan est une étape importante dans la recherche des substances actives contre le cancer dont l'étiologie, la pathogénie, et par suite le véritable traitement, restent à découvrir.

A propos de 133 observations, nous avons étudié l'action du cyclophosphamide dans le traitement de certains cancers et des hémopathies malignes.

— c'est une moutarde à l'azote dont le radical alkylant n'est libéré qu'au contact de la cellule cancéreuse elle-même.

— substance bien tolérée, elle entraîne inconstamment une leucopénie toujours récupérable.

— c'est un produit très maniable,

— son activité, surtout bonne à court terme, s'exerce d'une manière plus marquée dans les adénocarcinomes, qu'ils soient du sein, de l'ovaire ou

de l'appareil digestif. Parmi les hémo-réticulopathies, c'est la lymphogranulomatose maligne qui tire le plus régulièrement bénéfice de l'administration de la drogue.

Il semble donc que ce médicament soit appelé à tenir une place utile dans le traitement des affections malignes à un stade évolué ou à un stade plus précoce en association avec les autres moyens anticancéreux.

Vu :
Le Président de la thèse,
GADRAT.

Vu :
Le Doyen,
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 22 mars 1962.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELE, DOBSON. — Treatment of Mycosis fungoides with Cyclophosphamide. — *Arch. Dermat.*, 82 : 725, 1960.
2. ANDERS, KEMP. — Cyclophosphamide in treatment of disseminated malignant disease. — *Brit. Med. Journ.*, 9 décembre 1961, p. 1516.
3. ARNOLD, BOURSEAUX, BROCK. — Neuartige Krebs—Chemotherapeutica aus der Gruppe der cyclischen N-Lost-Phosphamidester. — *Naturwiss.*, 45 : 64, 1958.
4. ARNOLD, KLOSE. — Die Hydrolyse hexacyclischer N-Lost-Phosphamidester im gepufferten System. — *Arztl. Forsch.*, 10 : 288, 1960.
5. ARONOVITCH, MEAKINS. — Use of cyclophosphamide in advanced malignancies. — *Canad. Med. Assoc.*, 83 : 997, 1960.
6. BAUMANN. — Traitement des tumeurs malignes par un nouvel ester phosphamidique de moutarde azotée. — *Medizinische*, 659, 1959.
7. BERNARD J. — Chimiothérapie de la maladie de Hodgkin. *Rev. Prat.*, VII, 2 juin 1957.
8. BOCK. — Zur Therapie des Plasmocytoms. — *Méd. et Hyg.* (Genf), 17 : 482, 1952.
9. BOLT. — Verteilung und Ausscheidung eines cytotatisch wirkenden mit Tritium markieten N-Lost-Derivates beim Krebskanken Menschen. — *Arztl. Forsch.*, mars 1961.
10. BOURDIN, SARACINO. — Les essais thérapeutiques en cancérologie. — *Gaz. Méd. France*, 1er octobre 1959, p. 1405.

11. BOURDON, DESPREL. — Electroradiologie. — *Gaz. Méd. France,* n° spécial, 1961.

12. BRICHTA, KÜHBÖCK. — Résultats cliniques dans certaines affections du sang avec l'endoxan. — *Wien. Z. inn. Med.,* 39 : 306, 1958.

13. BROCK, HORST. — Reactionen von bis (chorethyl) amine in vitro und in vivo. — *Arztl. Forsch.,* mars 1961, p. 164.

14. BROCK. — Pharmacological and Chemotherapeutic properties of cyclic and non-cyclic phosphamide-ester. — *Act. Un. Inter. Contra Cancrum,* 16 : 552, 1960.

15. BROCK, WILMANNS. — Chemotherapeutische Wirksamkelit und Pharmakologische von B 518. — *Deutsch. Med. Woch.,* 83 : 453, 1958.

16. BRULÉ, DENOIX, THOMAS. — Cancérologie, traitement médical. — *Gaz. Méd. France* (Bilan thérapeutique), 1961.

17. DELMON. — La chimiothérapie des cancers et le cyclophosphamide B 518. — *Presse Méd.,* 68 : 1578, 1960.

18. DELMON. — Traitement palliatif des métastases osseuses. *Gaz. Méd. France,* juillet 1961, p. 1775.

19. DESAIVE. — De l'intérêt et des modalités de la chimiothérapie anticancéreuse par voie intra-artérielle. — *Bull. Acad. royale de Belgique,* t. I, n° 3, p. 305.

20. DUBOIS-FERRIÈRE. — A propos d'un nouvel antimitotique : l'endoxan. — *Méd. et Hyg.,* 18 : 572, 1960.

21. ENNUYER, HÉLARY. — Emploi des moutardes azotées par voie intrapleurale dans le traitement des épanchements pleuraux métastatiques. — *Gaz. Hôp.,* 35 : 1383, 1960.

22. GADRAT J., BAZEX A. — Erythrodermie prémycosique traitée par les moutardes nitrées. — *Bull. Soc. franç. Derm.,* mai-juin 1950, n° 3, 356.

23. GERARTZ. — Die Chemotherapie der Hamoblastosen. — *Arztl. Wschr.,* 14 : 255, 1959.

24. GOMORI. — Histochemical demonstration of sites of phosphamidase activity. — *Proc. Soc. Exper. biol. and Med.,* 69 : 407, 1948.

25. GROSS, LAMBERS. — Premiers essais dans le traitement de tumeurs malignes par un nouvel ester phosphamide de moutarde à l'azote. — *Sem. Méd. All.,* 1958, p. 3.

26. JUSSAWALLA. — Chemotherapy in malignant diseases. — *Bombey Hosp.*, J 2 : 166, 1960.

27. KALLENBACH. — Über tierexperimentalle Untersuchungen mit Carcinostatica in Klinischen Dosen. — *Med. Klin.*, 54 : 1083, 1959.

28. KRAUSSOLD, WENIG. — Kolposkopische, Cytologische und Histologische Studien an der portio uteri unter Endoxan-Behandlung. — *Münch. Med. Wschr.*, 102 : 2410, 1960.

29. KUBBOCK, REIMER. — Die behandlung malignen hämoblastosen und neoplasmen mit Endoxan. — *Arztl. Forsch.*, mars 1961, p. 220.

30. LEMKE, STANGE. — Klinische Erfahrungen mit dem Cytostaticum « Endoxan » bei gynäkologischen Carcinomen. — *Landarzt*, 35 : 724, 1959.

31. LHEZ, BOUYSSOU, MIQUEL. — A propos des tumeurs embryonnaires du testicule. — *Soc. Urol. Sud-Ouest*, 2 juin 1961.

32. MARCHAL. — Hématologie. — *Gaz. Méd. France* (Bilan thérapeutique), 1961.

33. MATHÉ, TRANBALOC, AMIEL. — Méthodes et indications thérapeutiques actuelles dans les affections tumorales malignes du sang et des organes hématopoïétiques. — *Gaz. Méd. France*, 1er octobre 1959, p. 1395.

34. MATTHIAS, MISIEWICZ. — Cyclophosphamide in Hodgkin's disease and related disorders. — *Brit. Med. Journ.*, 2 : 1837, 1960.

35. MONTREUIL J. — Bases biochimiques des thérapeutiques anticancéreuses. — *Ann. Biol. Cl.*, 1960, t. 18, p. 239.

36 OLMER, CASANOVA. — Expérimentation clinique du cyclophosphamide dans le traitement des affections malignes. — *Soc. franç. Thér. et Pharm.*

37. PÉTRIDES, MONÇKE. — Des effets produits sur l'hémopoïèse par l'endoxan dans les tumeurs malignes et les hémoblastoses. — *Mitt. dienst. GBK*, 1958.

38. PHILIPS, STERNBERG. — Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. — *Cancer Research*, décembre 1961, p. 1577.

39. PLIESS. — Die Wirkung sibletaler Dosen von Endoxan auf die Hämapoese der Ratten. — *Arztl. Forsch.*, mars 1961, p. 179.

40. PRCIE. — Zweijährige Erfahrungen mit Endoxan. — *Arztl. Forsch.*, mars 1961, p. 220.
41. RAVDIN, COGGINS. — Clinical studies with Cyclophosphamide. — *Proc. Amer. Canc. Res.*, 3 : 55, 1959.
42. SCHWENKENBECHER. — Behandlungsergebnisse mit N-Lost-Phosphamidester bei bösartigen Geschwülsten. *Ther. Gegenw.*, 98 : 285, 1959.
43. SNYMAN, FALKSON. — Cytostatics in neoplasia. — *South Afr. Canc. Bull.*, avril 1960.
44. Symposium de Brackwede, 18 avril 1959.
45. TERRASSE, MARCHEIX. — Résultats cliniques obtenus par l'emploi d'un ester phosphamidique de moutarde azotée. — *Gaz. Méd. France*, 2 novembre 1959, p. 1933.
46. TRUHAUT, BOIRON. — Etude sur le traitement des cancers par le cyclophosphamide. — *Chemotherapia* (Basel), 1 : 137, 1960.
47. TRUHAUT. — Les agents alkylants en chimiothérapie anticancéreuse. — *Gaz. Méd. France*, 2 décembre 1959.
48. VENDITTI. — Investigation of the activity of Cytoxan. — *Canc. Res.*, 19 : 986, 1959.

Imprimerie Toulousaine
Vve Lion
16, rue Lakanal, 16

Dépôt légal 2e trim. 62, Aa. 377